Die Anwendung der Gegensensibilisierung und der zytoplasmatischen Therapie beim Tier

Eva-Maria Hoppe-Schaupp

1972

Aus der Medizinischen Tierklinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Dr. h. c. K. ULLRICH
Arbeit angefertigt unter Anleitung von Prof. Dr. H. KRAFT

DIE ANWENDUNG DER GEGENSENSIBILISIERUNG UND DER ZYTOPLASMATISCHEN THERAPIE BEIM TIER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Eva-Maria Hoppe-Schaupp
aus
Türkheim

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Prof. Dr. J. BOESSNECK
Referent:	Prof. Dr. H. KRAFT
Korreferent:	Priv.-Doz. Dr. H.G. BUSCHMANN

Tag der Promotion: 14. Juli 1972

UNI-Druck, 8 München 13, Amalienstraße 85

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	LITERATUR	2
	Allergie und Allergene	2
	Intrakutantest	9
	Blutwerte	11
	Eiweißbestimmung	14
	Geldiffusion nach Ouchterlony	15
	Kontaktekzen beim Meerschweinchen	16
	Zytoplasmatische Therapie	21
	Gegensensibilisierung	25
	Serumversuch beim Meerschweinchen	27
C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	32
I.	DNCB-Kontaktekzem beim Meerschweinchen	32
	Vorversuch	
	1. Material	32
	2. Methodik	33
	Ergebnisse	35
	Hauptversuch	
	1. Material	38
	2. Methodik	39
	Ergebnisse	41
II.	Serumversuch beim Meerschweinchen	54
	1. Material	54
	2. Methodik	54
	Ergebnisse	56
III.	Gegensensibilisierung bei Hunden	59
	1. Material	59
	2. Methodik	62
	Zusätzliche Untersuchungen zur quantitativen Gesamteiweiß- und Gamma-Globulinbestimmung	77

Seite

D. DISKUSSION 78

E. SCHLUSSFOLGERUNGEN 90

F. ZUSAMMENFASSUNG 92

SUMMARY 93

G. LITERATURVERZEICHNIS 94

A. EINLEITUNG

"Immunität und Allergie sind weder Gegensätze noch etwas Getrenntes in sich, sondern Manifestationserscheinungen des gleichen Phänomens" (90). Auch beim Tier sind heterologe Sensibilisierungsvorgänge bekannt, die gegen körperfremde Substanzen gerichtet sind. Desgleichen Isosensibilisierungsvorgänge, die gegen Substanzen oder Zellen innerhalb der gleichen Art, und Autosensibilisierungsvorgänge, die gegen Substanzen oder Zellen des eigenen Organismus gerichtet sind. Die Therapie ist heute noch weitgehend symptomatisch und führt, nach anfänglicher Besserung, in der Regel wieder zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes. Die heute vielfach angewendeten therapeutischen Maßnahmen sind zudem nicht immer ganz gefahrlos. So kann z. B. eine langfristige Behandlung mit Corticoiden, Zytostatika oder Röntgenstrahlen zum Aufflammen von Infektionen, zu Keimschädigungen führen. Ihre immunosuppressive Wirkung vermindert ebenfalls die physiologische Infektabwehr, was die Entwicklung von sekundären Antikörpermangelzuständen hervorrufen kann.

Da die von THEURER modifizierte Eigenblutbehandlung im Gegensatz dazu vollkommen gefahrlos ist und sich auch gegen die pathogene Antikörperbildung richtet, war es Aufgabe dieser Untersuchungen, festzustellen, ob die Wirkung der modifizierten Eigenblutbehandlung - der Gegensensibilisierung - auch beim Tier zu erkennen ist. Ferner soll festgestellt werden, ob die zytoplasmatische Therapie die Wirkung der Gegensensibilisierung zu unterstützen vermag.

B. LITERATUR

Allergie und Allergene

"Beim Tier in der Wildbahn, welches noch ganz in der bergenden Dumpfheit instinktgebundener Naturzugehörigkeit vegetiert, sind keine Allergien bekannt" (92). Das Haustier nimmt dagegen an der Hetze und Spannung unseres Alltags teil und kommt durch die Wohngemeinschaft mit den Erzeugnissen des chemisch-pharmazeutischen Bereichs in Berührung. Da es somit aus "der Kollektivgeborgenheit herausgenommen und zu einer ihm wesensmäßig nicht zukommenden Individualität verpflichtet wird", beginnt nach STAEHELIN (92) die Anfälligkeit des Haustiers für Allergien.

Der Begriff "Allergie" (αλλοι = anders, εργον = Arbeit) wurde 1906 von PIRQUET (69) geprägt, der darunter eine veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus verstand. Es kann sich dabei je nach Intensität der Reaktion um eine Hyperergie, Hypergie oder Anergie handeln. SPÖRRI und STÜNZI (91) verstehen unter Allergie eine veränderte Reaktionsweise des Organismus auf einen wiederholt verabreichten, antigen wirkenden Stoff, wobei die allergische Reaktion durch Vereinigung des allergisierenden Stoffes mit dem spezifischen, größtenteils zellgebundenen Antikörper ausgelöst wird. Von STÜTTGEN (97) wird Allergie als veränderte Reaktionslage eines biologischen Systems definiert, die durch das Vorhandensein von Antikörpern gekennzeichnet ist. PIRQUET (69) bezeichnete die allergisierenden Stoffe als "Allergene" und glaubte, daß es sich hierbei um "Fremdkörper" handle, die den Organismus durch eine ein- oder mehrmalige Einverleibung zu einer Veränderung seiner Reaktion veranlassen. Für SPÖRRI und STÜNZI (91) sind die Allergene meist primär harmlose Stoffe, deren Reapplikation erst zu krankhaften Erscheinungen führt. STÜTTGEN (97) verwendet den Ausdruck "Allergen" als Oberbegriff für Antigene, Haptene und Elicitoren, falls eine sichere Differenzierung nicht möglich ist. Er definiert die Antigene als hochmolekulare Substanzen, die durch Verbindung mit entsprechenden Antikörpern allergische Reaktionen hervorrufen. Unterschreiten Substanzen ein Molekulargewicht von 5000 bis 10 000, welches für eine antigene Induktion der Antikörperbildung mindestens notwendig ist, so müssen derartig niedermolekulare Substanzen - Haptene - sich mit hochmolekularen Trägern komplementieren, um zur

Induktion der Antikörperbildung befähigt zu sein. HANSEN (32) meint ebenfalls, daß die Antigenfunktion, wenn auch nicht ausschließlich, an Eiweißstoffe gebunden sein kann, wobei wahrscheinlich auch Nichtproteine oder nur lose Proteine gebundene Substanzen allergisieren können. Als Elicitoren - Auslöser - werden nach STÜTTGEN (97) Allergene bezeichnet, die eine Antigen-Antikörper-Reaktion auslösen können, ohne für die Allergisierung verantwortlich zu sein. Nach HANSEN (32) sind Allergene weder belebte, vermehrungsfähige Erreger noch Gifte, sondern körperfremde, "harmlose" Substanzen, die nur, falls sie "in ungemäßer Weise" in den Körper eindringen, dadurch gefährlich werden, daß sie dessen "Eigenart", seine Individualität, bedrohen und ihn sogar töten können.

Es konnte bewiesen werden, daß sich niedermolekulare Substanzen bei Permeation, z. B. durch die Haut, an epidermale Proteine binden, und das so gebildete Antigen aus Hapten + Eiweiß nach seiner Resorption auf dem Lymphwege eine Antikörperbildung induziert (97).

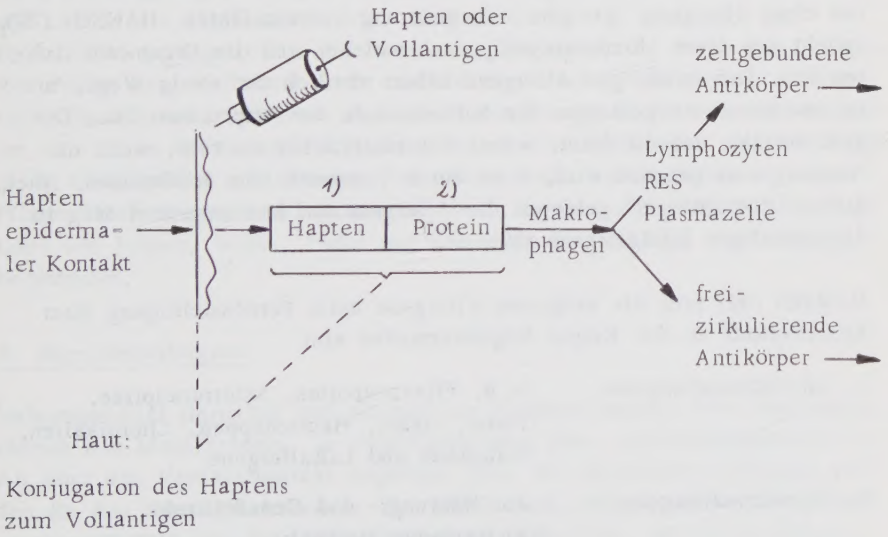


Abb.: Allergenbildung und Antikörperinduzierung. Antikörpereinstellung auf Haptendeterminante (1) und Protein (2) (nach STÜTTGEN)

Die Allergene werden in zwei Gruppen unterteilt, nämlich in exogene, die außerhalb, und endogene, die innerhalb des Körpers gebildet werden.

SPÖRRI (91) unterteilt die beiden Gruppen folgendermaßen:

1. Exogene Allergene:
   a) Vollallergene (Proteine, Polysaccharide)
   b) Halballergene, Haptene (einfache chemische Stoffe, die wie eine prosthetische Gruppe an ein Körpereiweiß gekoppelt werden und dadurch das Halb- zum Vollantigen umwandeln)
2. Endogene Allergene:
   a) Heteroallergene (Zerfalls- und Abbauprodukte von Krankheitserregern)
   b) Isoallergene (z. B. Blutgruppenallergene)
   c) Autoallergene (Zerfallsprodukte körpereigener Zellen usw.)

Die Allergene veranlassen nach Eindringen in den bzw. nach Kontakt mit dem Organismus die Bildung spezifischer Antikörper. Es genügen oft Spuren eines Allergens, um eine Allergisierung herbeizuführen. HANSEN (32) spricht von einer "Kontaktregel", nach welcher sich die Organwahl richten soll. Die unzähligen Allergene haben nämlich nur wenig Wege, um in den Körper zu gelangen: die Schleimhäute des Respirations- und Digestionstrakts und die Haut, wobei ein zusätzlicher entsteht, wenn die Normergie aufgehoben wird, etwa durch Traumata oder Infektionen. Nach dieser "Kontaktregel" gelangen die Allergene auf hämatogenem Weg in die jeweiligen Erfolgsorgane (32).

HANSEN (32) teilt die exogenen Allergene unter Berücksichtigung ihrer Eintrittspforte in den Körper folgendermaßen ein:

1. Inhalationsallergene: z. B. Pflanzenpollen, Schimmelpilze, Puder, Haare, Hautschuppen, Chemikalien, Hausstaub und Luftallergene
2. Ingestionsallergene: aus Nahrungs- und Genußmitteln
   a) tierischer Herkunft:
      z. B. Milch, Ei, Fisch, Fleisch
   b) pflanzlicher Herkunft:
      z. B. Gemüse, Obst

3. Perkutan- und Kontaktallergene:	a) tierischer Herkunft: z. B. Pelze, Leder, Haare, Wolle b) pflanzlicher Herkunft: z. B. verschiedene Primelarten, ausländische Hölzer und Schalen von Südfrüchten
4. Injektionsallergene:	z. B. Medikamente, Tiergifte, Vakzinen
5. Invasionsallergene:	z. B. Entozoen, Implantate, Protozoen, Arthropoden, Helminthen

Die Allergene, die für das Haustier in Betracht kommen, sollen hier kurz aufgeführt werden.

1. Inhalationsallergene

Zu den Inhalationsallergenen zählen sensibilisierende Substanzen, die über die Luft in die Schleimhäute von Nase und Rachen in Bronchien und Bronchiolen gelangen (93). Die ersten Präparationen, die durch Extraktionen von Pollen hergestellt und auch standardisiert wurden, stammen von NOON. HANSEN (32) hat ausführlich über die Pollenallergie beim Menschen berichtet. Für Tiere haben WITTICH (119) Pollen von Unkräutern, und WAGENER (113) Kiefernpollen als Allergene ermittelt. Nach BAKER (3) kann, außer Pilzen, auch Staub, z. B. Hausstaub (dust), in dem sich fein verteilte Partikel von Federn, Wolle, Puder und Poliermitteln befinden, eine Allergie hervorrufen.

2. Ingestionsallergene

Nahrungsmittel tierischer und pflanzlicher Herkunft werden dem Organismus, ebenso wie Medikamente, in sensibilisierender bzw. reaktionsauslösender Art über den Verdauungstrakt zugeführt (93). Als spezifische Allergene werden für den Hund Pferdefleisch, Ei, Schokolade, Milch und Kartoffeln angesehen (BURNS (3), POMEROY (70), WAGENER (113), WITTICH (120)). Bei der Katze beschrieb KRAL (51) eine Allergie gegen Fisch.

3. Perkutan- und Kontaktallergene

Über einen Kontakt mit der Hautoberfläche kann eine Sensibilisierung eintreten. Chemikalien, Salben und Reinigungsmittel sind als allergenisierende Stoffe beim Menschen bekannt.
Beim Haustier werden Kontaktallergien durch Fewa, Suwa, Haarchampoo und Jod von MILKE (64) beschrieben.

4. Injektionsallergene

Im Falle der Injektionsallergie wird die Sensibilisierung durch Injektion von Allergenen verursacht. Nach Zweitinjektion eines artfremden Eiweißes können z. B. beim Schwein eine anaphylaktische Reaktion oder eine Serumkrankheit auftreten (79).

5. Invasions- und Depotallergene

SCHOLZ (86) berichtet, bei Hunden mit Zestodenbefall spezifische Intrakutanreaktionen erhalten zu haben. Dagegen haben sich nach MAREK und MOCSY (60) die Intrakutanproben bei Cysticercose und bei Distomatose wie bei Trichinellose nicht bewährt. SCHOLZ (85) und WAGENER (113) halten den Intrakutantest als Hilfsmittel zur Diagnosestellung nicht geeignet, da die Allergie auch nach Abgang der Parasiten noch fortbesteht. Allergene können von den Firmen Bencard, Meinicke und Südmedica bezogen werden. HERBERT (39) hält die vorgefertigten Allergenextrakte zum Intrakutantest beim Menschen auch beim Haustier für anwendbar. Er wies z. B. am "Asthma des Pferdes" nach, daß der Test nicht ungefährlich ist und rät deshalb, stets Adrenalin und Histamin bereit zu halten. Er schlägt ferner vor, stark verdünnte Allergenextrakte zu verwenden, da sonst eine System-Anaphylaxie auftreten könnte.

Diagnostik

Um eine Allergie diagnostizieren zu können, bietet sich neben den klinischen Untersuchungsmethoden der direkte Allergennachweis durch Hautproben an. Die allgemeine Reaktivität der Haut ist nach STÜTTGEN (97) von der Art des Reizes wie von der betroffenen Hautschicht und ihren Bestandteilen (Dicke, Vaskularisierung, Anzahl der Mastzellen usw.) abhängig. "Die Haut kann", seiner Meinung nach, "ein Testorgan für die Demonstra-

tion pharmakologischer Eigenheiten chemisch definierter Verbindungen oder schließlich im dermatologischen Sinne ein Testorgan zur Prüfung der Zusammenhänge zwischen Ursache und Auswirkung einer Irritation sein."
Die Analyse verschiedenartiger Hautreize und nachfolgender Reaktionen läßt nach STÜTTGEN (97) ein Ineinandergreifen verschiedener Mechanismen in stufenförmiger Anordnung oder kettenartiger Verknüpfung erkennen. Die Reaktionen werden bei Hauttesten nach Allergenapplikation in allergische vom Soforttyp und allergische vom Spättyp eingeteilt. Bei letzteren werden solche a) vom Tuberkulintyp und b) vom Bild einer Kontaktdermatitis unterschieden. Die Bezeichnungen Soforttyp und Spättyp wurden hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der positiven Hautreaktionen gewählt (93).

Frühreaktion und Spätreaktion

Sie sind nach STEFFEN (93) in ihrer zeitlichen Aussage nur bedingt zutreffend, da es Sofortreaktionen (wie z. B. das ARTHUS-Phänomen) gibt, die sich keineswegs sofort bemerkbar machen. Auch liefern die Begriffe Soforttyp und Spättyp seiner Meinung nach keinen Hinweis auf den spezifischen Mechanismus. STEFFEN (93) versteht unter Überempfindlichkeit vom Soforttyp "eine Zustandsänderung des Organismus, die auf das Vorhandensein von Antikörpern zurückzuführen ist und zusammen mit der Form ihrer Reaktionen auf einen nicht überempfindlichen Organismus durch Antikörper (Serum, Plasma) passiv übertragen werden kann". Überempfindlichkeit vom Spättyp definiert er als "eine Zustandsänderung des Organismus, die auf das Vorhandensein von spezifisch antideterminierten Zellen (Immunzellen) zurückzuführen ist und zusammen mit der Form ihrer Reaktionen auf einen nicht überempfindlichen Organismus durch Zellen oder Teile dieser Zellen und nicht durch Antikörper übertragen werden kann".

Das Erscheinungsbild der Frühreaktion ist durch die LEWIS'sche Trias gekennzeichnet, die eine dreifache Gewebsantwort auf einen antigenen Reiz darstellt. Charakteristisch ist, nach HANSEN (32), eine blaßrosafarbene urtikarielle ödematöse Schwellung mit einem breitflächigen, oft messerscharf begrenzten Hof. An der Quaddel können Ausläufer, sogenannte Pseudopodien, auftreten. Es handelt sich dabei vornehmlich um das Bild, welches durch hochgradige Permeabilitätsstörungen der Gefäße ausgelöst wird (97). HANSEN (32) fand bei einer relativen Eosinophilie eine mäßige Leukozyteninfiltration. Bei der Spätreaktion vom Tuberkulintyp hingegen steht nach STÜTTGEN (97) das Zellbild im Vordergrund. Als weitere Bestätigung

für eine positive Hautreaktion wertet HANSEN (32) die Spätreaktion, obwohl er die Sofortreaktion für entscheidend hält. Nach STÜTTGEN (97) handelt es sich beim Spättyp um "eine chronische proliferierende Entzündung vom lympho- bzw. monozytären Typ", bei der die Eosinophilie nicht sehr stark ausgeprägt ist. LETTERER (55) sieht beim allergischen Ekzem die allergisch-hyperergische Reaktion der Epithelzellen in den Vordergrund treten. Das typische Bild einer spongiotischen Auflockerung der Epidermis entwickelt sich nach STÜTTGEN (07) im Anschluß an die primäre Gefäßreaktion; ferner sollen die lymphozytären Zellen in die Epidermis wandern, wo es zur intradermalen Bläschenbildung kommen kann.

Die Allergenapplikation kann epikutan und kutan erfolgen. In der Humanmedizin werden als Testmethoden an Haut und Schleimhäuten Skarifizierung, Pricktest, Intra- und Epikutan-Probe und Ophtalmoreaktion angewandt. In der Veterinärmedizin sind besonders die verschiedenen Formen der Tuberkulinprobe bei Haus- und Säugetieren, die Malleinprobe sowie der Test auf Brucellose bekannt. Intrakutantest und Ophtalmoreaktion werden auch am Tier durchgeführt. Der Intrakutantest bei Hund, Pferd und Rind ist nach MILKE (64) und SCHULZ (83) eine wertvolle Hilfe bei der Suche des ursächlichen Allergens. Der modifizierte Pricktest ist nach ihrer Meinung dagegen bei diesen Tieren unbrauchbar, da sich keinerlei Veränderungen der Haut an den Teststellen ergaben, die auf irgendeine Reaktion hindeuten würden.

Der Allergennachweis des Kontaktekzems wird durch den Epikutantest erbracht. Die Beurteilung der Testergebnisse nach dem Erscheinungsbild der Reaktion nimmt STÜTTGEN (97) wie folgt vor:

a) Erythem	+
b) Erythem und Ödem	++
c) Erythem, Ödem und einzelne Papeln	+++
d) Erythem, Ödem, Papeln und Bläschen	++++

BRAUN (10) differenziert nur 3 Stufen:

a) deutliches Erythem	+
b) Erythem, Infiltrat und Knötchenbildung	++
c) Erythem, Infiltrat, Bläschenbildung, Erosion	+++

Die follikuläre Rötung und Infiltration sieht STÜTTGEN (97) als Beweis für eine allergisch-ekzematöse Reaktion an. Seiner Meinung nach läßt

sich die Frage, ob eine allergische Reaktion vorgelegen hat, nur über eine histologische Untersuchung der Teststelle beantworten.

Intrakutantest

Als Teststellen bieten sich bei Hunden wenig behaarte Hautpartien an, wie z. B. die Oberschenkelinnenflächen (64) oder das Abdomen (39). NOWACKI und SOBIECH (67) fanden an Hunden die Haut am Schulterblatt und an den Brustwarzen am geeignetsten für den Intrakutantest. Wenn das Tier stark behaart ist, muß vor der Ausführung der Testung die entsprechende Hautstelle glatt rasiert werden. HERBERT (39), MILKE (64) und SCHULZ (83) haben die Hautstellen 12 - 24 Stunden vor Allergeninjektion geschoren. ZELLER (121) empfiehlt die Haare mit der Schere zu entfernen, da beim Rasieren die Haut verletzt werden kann, Haare und kleine Hautteilchen unter die Haut gelangen können. BAKER (3) und SCHERR (76) empfehlen die Haut vor der Probe mit Alkohol, BURNS (12) und MILKE (64) mit Wasser und Seife zu reinigen. Nach Untersuchungen von FRÖHNER (24) wirkt sich eine unterlassene Desinfektion bei der Tuberkulinprobe nicht aus. MILKE (64) führt die Intrakutanproben ohne vorherige Desinfektion durch und verweist dabei auf die Versuche von DIERNHOFER. Dieser stellte nach intradermaler Injektion reiner Bakterienkulturen nur kleine örtliche Abszesse fest (48). Zur Injektion wird, wie in der Humanmedizin, eine Tuberkulinspritze mit einer kurz angeschliffenen 18er- oder 20ger-Kanüle verwendet.

Einige Untersucher injizieren bei der Intrakutanprobe, besonders bei Tuberkulose, keine genau vorgeschriebene Allergenmenge, sondern nur soviel, daß eine linsengroße Quaddel entsteht (17). Das ist zwar bei nur einer einzigen Testquaddel möglich, führt aber bei mehreren, gleichzeitigen Intrakutanproben zu keinen genauen Vergleichsmöglichkeiten. Von den meisten Autoren wird als Applikationsmenge 0,1 ml angegeben, so von BAKER (3), BURNS (12), MAREK und MOCSY (60), MILKE (64), WIRTH und DIERNHOFER (117). POMEROY (70) fand bei Hunden nach Injektion größerer Allergenmengen als 0,02 bis 0,03 ml unspezifische Hautreaktionen. MILKE (64) beschreibt bei einer Injektionsmenge von 0,1 ml ein wiederholtes Austreten der Flüssigkeit aus dem Stichkanal und nimmt deshalb nur 0,05 ml. AMMANN (1) und DEINHARDT (17) weisen darauf hin, daß die Injektion weder mit einer stumpfen Kanüle noch mit Gewaltanwendung erfolgen darf, da sonst falsche Reaktionen auftreten können. Wie beim Menschen, so können sich auch beim Haustier positive Reaktionen vom Soforttyp (urtika-

rielle Reaktion) oder vom Spättyp (Tuberkulinreaktion) entwickeln, die in ihren wesentlichen Einzelheiten denen des Menschen analog sind (113). Eine Frühreaktion wird nach STÜTTGEN (97) durch den überschwelligen Reiz einer Antigen-Verdünnung hervorgerufen und zeigt das Bild einer Quaddel. Die Spätreaktion hingegen ist vorwiegend nach Bakterienallergenextrakt-Injektionen unter Entwicklung einer Papel vom Tuberkulintyp zu sehen. Für die Beurteilung der positiven Reaktion gilt allgemein eine Vergrößerung der Quaddel mit dem sie umgebenden Erythem. Entwickelt sich nur ein Erythem, so ist diese Reaktion nach STÜTTGEN (97) als zweifelhaft zu bewerten. Seiner Meinung nach gilt eine Reaktion als

einfach positiv (+) bei einem Quaddeldurchmesser von 5 - 7,5 mm
zweifach positiv (++) bei einem Quaddeldurchmesser von 7,5 - 15 mm
dreifach positiv (+++) bei einem Quaddeldurchmesser über 15 mm.

Anschaulicher findet GRONEMEYER (29) den Vorschlag von HANSEN (32), die Ausprägungsstärke des Erythems mit 1, 2, 3 und die der Quaddel mit 4, 5, 6 zu bewerten. Für ihn ist eine Hautreaktion dann eindeutig positiv, wenn die Quaddel mindestens einen Durchmesser von 10 - 12 mm und das Erythem einen solchen von 20 - 25 mm aufweist. Um eine Reaktion jedoch beurteilen zu können, muß zum Vergleich eine Kontrollquaddel gesetzt werden. Als Kontrollflüssigkeit wird allgemein physiologische NaCl injiziert. MILKE (64) beurteilte jede Reaktion als positiv, deren Quaddeldurchmesser 2 mm gegenüber der Kontrollquaddel vergrößert war. SCHULZ (83) bezeichnet eine Vergrößerung des Quaddeldurchmessers von anfänglich 10 - 12 mm auf 30 mm als einfach und größer als 30 mm als stark positiv. Das Bild der Frühreaktion ist durch eine zentrale, teigigerhabene, blaßrosafarbene, manchmal in Pseudopodien auslaufende Quaddel mit einem umgebenden breiten, oft messerscharf begrenzten, roten Hof gekennzeichnet. Diese Erscheinungen treten nach HERBERT (39) 1 - 3 Minuten post injectionem auf und erreichen ihr Maximum in der Regel nach 15 - 20 Minuten, gelegentlich auch erst nach 30 - 40 Minuten (64). Seltener ist eine Spätreaktion vom Tuberkulintyp anzutreffen. Sie zeigt eine Papel, die 24 Stunden nach der Applikation entsteht. Die Flächenausdehnung dieser Papel ist schwer zu beurteilen, läßt jedoch eine qualitative Beurteilung zu (97). Die Testreaktion soll nach 1 - 2 Stunden abgeklungen sein. Ein längeres Bestehenbleiben spricht nach GRONEMEYER (29) für einen hohen Sensibilisierungsgrad.

Der Reaktionserfolg und seine Ausprägungsstärke hängen nach GRONEMEYER (29) und STÜTTGEN (97) von vielen Faktoren ab, die bei der Bewertung berücksichtigt werden müssen. So kommen Medikamente wie Antihistaminika und Kortikosteroide in Frage, welche die Ausprägungsstärke beeinflussen; ebenso hängt der Reaktionserfolg vom Applikationsort, der Potenz des Antigenextraktes, der individualtypischen Durchblutung, dem Lebensalter und dem verwendeten Instrumentarium ab.

Blutwerte

1. Eosinophile Leukozyten

Die eosinophilen unterscheiden sich von neutrophilen Leukozyten sowohl in morphologischer als auch in funktioneller Hinsicht (38). Als Hinweis auf eine allergische Erkrankung wird eine erhöhte Eosinophilenanzahl gewertet, die klinisch gesehen eine dominierende Rolle spielt (38, 44). Mit der Hautfenstertechnik konnte dargestellt werden, daß bei Allergenapplikation auf eine Hautfläche, deren Epithel zuvor entfernt wurde, eine Ansammlung von eosinophilen Leukozyten als Reizantwort gebildet wurde (97). WERNER (115) stellt die Eosinophilen bereits 20 Minuten post injectionem im Gewebe fest. Nach HEILMEYER (38) gelangen diese nach Histaminfreisetzung aus dem Knochenmark in das periphere Blut. Die Folge davon ist eine Eosinophilie Nach intrakutaner Verabreichung von Ölen fanden ESSELIER, MARTI und ROSENMUND (20) beim Menschen ein Ansteigen der Bluteosinophilen bis auf 18 Prozent. BEGEMANN und HARWERTH (4) meinen, daß bei allen allergischen Diathesen - wie Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Serumkrankheit, Arzneimittelexanthemen, Ekzemen und Urticaria - regelmäßig eine Eosinophilie im peripheren Blut gefunden wird. Der Zusammenhang zwischen Allergie und Eosinophilie ist bis heute nicht geklärt. Einer Eosinophilie können auch viele andere Ursachen zugrunde liegen. In seltenen Fällen wurde eine Eosinophilie mit starker Vermehrung der absoluten Leukozytenzahl beobachtet, die fast ausschließlich durch die Eosinophilen bedingt ist Diese "Hypereosinophilien" sind nach Ansicht von BEGEMANN und HARWERTH (4) Ausdruck einer übersteigerten Reaktionslage und besonders häufig bei Strongyloidesbefall, in bestimmten Stadien der Tuberkulose und Lymphogranulomatose und bei hochgradigem Verlauf einer Nahrungsmittelallergie zu beobachten.

Als Normalzahl für die eosinophilen Leukozyten beim Hund geben WIRTH (116, 47) 2 bis 4, SCHERMER (75) 0 bis 14, SCHEUNERT und TRAUTMANN (77) 3 bis 10% an. Die entsprechende Zahl liegt für das Meerschweinchen nach WIRTH bei 2 bis 4, SCHERMER bei 1 bis 5, SCHEUNERT und TRAUTMANN bei 3 bis 10%. Bei den von BURNETT (11) mit 72 und HOWARD (43) mit 33% angegebenen Werten kann es sich nach SCHERMER nur um pathologische Befunde oder um Verwechslungen mit den Pseudoeosinophilen handeln. Derselben Meinung sind COHRS, JAFFÉ und MEESSEN (14). Sie halten 10% für die maximale Eosinophilengrenze beim Meerschweinchen. MIESCHER (61) berichtet, daß die Lymphozyten besonders beim Spättyp von vornherein stark am Reaktionsgeschehen beteiligt sind. Den Leukozyten käme aber nur "eine kurze episodische Bedeutung" zu.

2. Lymphozyten

Bei den Lymphozyten handelt es sich nach HEILMEYER's Ansicht um verschiedene Typen, die sich morphologisch ähneln, funktionell aber unterschiedlichen Zellsystemen angehören (38). Während GRUNDMANN (30) die kleinen Lymphozyten nach morphologischen Gesichtspunkten in mono- und polynucleoläre Zelltypen einteilt, unterscheiden BEGEMANN (5) und andere ähnliche Lymphzelltypen nach ihren funktionellen Kriterien. Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen fanden HEBEL und LIEBICH (37) im Ductus thoracicus des Hundes außer 88% kleinen Lymphozyten mittlere und große, daneben Plasmozyten und granulozytäre Elemente. Diese Untersuchungen ergaben ferner, daß die Lymphozyten eine ovale, seltener eine runde Form besitzen.

Der durchschnittliche Zelldurchmesser beträgt bei der anzahlmäßig größten Gruppe, den kleinen Lymphozyten, 4,1, bei den mittelgroßen 5,48 und bei den großen Lymphozyten 6,3 bis 7,5 μ. Genaue Anzeichen für den Ablauf eines Differenzierungs- bzw. Alterungsprozesses konnten von HEBEL und LIEBRICH nicht gesehen werden (37). Als einzigen Hinweis auf einen Alterungs- bzw. Spezialisierungsprozeß fanden sie, daß Zellen mit niedriger Kernplasmarelation meist mehr Zellorganellen und häufiger einen Nucleolus aufweisen als solche mit einem hohen Kernplasmaverhältnis. Nach STEFFEN (93) befindet sich in der efferenten Lymphe ein Zellgemisch, das "aus einer Majorität von kleinen und einer Minorität von großen Lymphozyten" besteht. Untersucht man dieses Zellgemisch im Hinblick auf die Antikörperbildung, so zeigt sich, daß die großen Lymphozyten eine Antikörperproduk-

tion einleiten und dadurch eine Antikörperbildung durch kleine Lymphozyten überlagern und damit unkenntlich machen können. Die kleinen Lymphozyten sind seiner Meinung nach eine inaktive Zellform mit der potenziellen Fähigkeit zur Antikörperbildung angeregt werden zu können. Es wurde festgestellt, daß beim Tier mit Hilfe einer Ductus-thoracicus-Fistel mit dem fast vollständigen Entfernen der Lymphozyten die immunologische Reaktionsfähigkeit herabgesetzt oder gar aufgehoben werden konnte. Dieser Zustand wurde durch Zufuhr isolierter kleiner Lymphozyten rückgängig gemacht (93). Er glaubt, daß den Lymphozyten als spezifisch antideterminierten Zellen eine wichtige Rolle für die Bildung von Immunzellen beigemessen werden muß und meint weiter, daß sich aus kleinen, ruhenden Lymphozyten Zellen entwickeln können, die bereits teilungsfähig sind. Diese können morphologisch als kleinkernig- lymphozytäre, als großkernig-lymphatische und als lymphoplastische Reaktionsformen bezeichnet werden. Nach STEFFEN (93) treten die lymphatischen Reaktionsformen bei Infektionen und Immunisierungsvorgängen im Blut auf, während sie sich nach Abklingen der Krankheit wieder in kleine Lymphozyten umwandeln. VAN FURTH, SCHUIT und HIJMANS (25) konnten anhand von Immunofluoreszensuntersuchungen beweisen, daß kleine Blutlymphozyten geringe Mengen von Gamma-M-Globulin enthalten und wahrscheinlich auch synthetisieren können, während in mittelgroßen Lymphozyten und Lymphozyten des Ductus thoracicus Gamma-G-, geringe Mengen von Gamma-M- und auch Gamma-A-Globulinen gebildet werden.

Es ist bis heute nicht geklärt, ob sich die Lymphozyten durch Antigenreiz in antikörperproduzierende Plasmazellen umwandeln, oder ob sie an diese Informationen weiterleiten. Diese Streitfrage verliert nach STEFFEN (93) an Bedeutung, wenn man sowohl die Plasmazellen wie auch ihre retikulären Vorstufen als reaktiv umgebildete lymphatische Elemente betrachtet

Die bereits erwähnten Autoren geben als Blutlymphozyten-Normalwerte für den Hund 12 bis 30% kleine und 1 bis 5% große Lymphozyten und 9 bis 50% bei einem Mittelwert von 25% an. Die entsprechenden Zahlen für das Meerschweinchen liegen zwischen 49, 38 bis 62 und 55 bis 80%.

Eiweißbestimmung

Während früher das RES im engeren Sinn als Bildungsort für das Globulin angesehen wurde, so spricht HEILMEYER (38) von einem eigenen plasmazellulären System, dessen Hauptaufgabe in der mesenchymalen Abwehrreaktion liegt. Seiner Meinung nach ist der Bildungsort für die Immunglobuline in lymphoretikulären System- oder in den Plasmazellen des Knochenmarks zu suchen. STEFFEN (93) schenkt nach neueren Untersuchungen den Makrophagen - Histiozyten, Monozyten, Polyblasten, Plasma- und Exsudatzellen - unter einem anderen Gesichtspunkt Aufmerksamkeit. Obwohl bis jetzt noch kein eindeutiger Beweis dafür erbracht werden konnte, daß die Makrophagen eine Antikörperbildung durchführen können, zeigte sich, daß sie einen bedeutenden Einfluß auf den Beginn der Immunantwort ausüben. Bei der Antikörperbildung konnte eine Organlokalisation durch Entfernen bestimmter Organe und durch Behandlungen z. B. mit Röntgenstrahlen, Cortison und Colchicin nachgewiesen werden (93). Für die Antikörperbildung kommen besonders spezialisierte Gewebe oder Zellsysteme in Frage. So zeigen Milz, Lymphknoten und Knochenmark eine deutliche, Leber nur eine unbedeutende und der Thymus eine fragliche Antikörpersynthese. Die Art der Antikörperentstehung hängt vom Applikationsort, der Applikationsart und vom Immunisierungsvorgang ab.

Für die Immunologie ist das Globulin von großer Bedeutung, da sich in dieser Fraktion unter anderem die Antikörper befinden. Die Globuline wurden früher nach ihrem elektrophoretischen Verhalten in Alpha-, Beta- und Gamma-Globuline eingeteilt, nach ihrem Verhalten in der Ultrazentrifuge in 7S- oder 6,6S-Gamma-Globulin, das dem Gamma-1-, Gamma-2-, Gamma-SS-Globulin gleichbedeutend ist (93). HITZIG (41) ermittelte für die Globuline ein Molekulargewicht von 150.000; CORT und FENCL (15) eines von 200.000. Die WHO hat 1964 die Bezeichnungen IgG, IgA, IgM und IgE vorgeschlagen.

Bei den meisten Säugetieren konnten nach HERBERT (39) in etwa analoge Verhältnisse wie bei den Immunglobulinen des Menschen festgestellt werden. Diese Immunglobuline weisen als Antikörper gegenüber einem bestimmten Antigen meist eine gleichartige Spezifität, die sogenannte Antidetermination auf. Die Immunglobuline unterscheiden sich durch mehrere Gesichtspunkte voneinander (93). So kann ein Antigen zwei Immunantworten hervorrufen, nämlich die Immunzellen und die Immunglobuline. Auf einen Antigenreiz treten zuerst die Gamma-M-Moleküle in Erscheinung, bei denen

zahlreiche Antikörper, wie heterophile und Leukozyten-Agglutinine, gefunden werden. In den Gamma-A-Globulinen wurden hauptsächlich Antikörper gegen Tetanus, Salmonellen, Brucellose und Polioviren wie gegen die verschiedensten Allergene gefunden (38).

Proteine sind Eiweißkörper, deren Spaltprodukte ausschließlich Aminosäuren darstellen (77). Die Unterscheidung der Proteine voneinander gelingt nach SCHEUNERT und TRAUTMANN (77) durch ihre unterschiedliche Fällbarkeit bzw. Wanderung im elektrischen Feld. Globuline sind löslich in Neutralsalzen, unlöslich dagegen in Wasser. Beim Tier sollen nach SCHEUNERT und TRAUTMANN die Globuline, beim Menschen die Albumine überwiegen. Die entsprechenden Werte für den Hund sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen. Sie wurden von allen Autoren durch die Papierelektrophorese ermittelt; die Serumeiweißwerte von SCHUT wurden jedoch mit Zelluloseazetatfolie gewonnen (86).

	BOGUTH	EBEL	SCHEUNERT u. TRAUTMANN	SCHUT
Gesamteiweiß	6,3	6,3	6,3 ± 0,4	6,46 ± 0,37
Gamma-Globulin	12,3	12,7	12,0	10,6 ± 2,1

Tabelle: nach NIEMAND (66)

Als Normalwerte für das Meerschweinchen gibt SCHERMER 14,6% für Gamma-Globulin an.

Geldiffusion nach OUCHTERLONY

Die Immundiffusion nach Ouchterlony dient zur qualitativen Plasmaeiweißbestimmung (93). Bei dieser Technik läßt man ein Antigen und das entsprechende Serum durch eine Gelschicht gegeneinander diffundieren. Dabei tritt, wenn das Serum Antikörper enthält, an einer bestimmten Stelle im festen Medium eine Präzipitationsbildung auf. STEFFEN (93) meint, daß mehrere Faktoren beachtet werden müssen, um eine positive Reaktion zu erzielen

a) Die im Serum enthaltenen Antikörper müssen präzipitierend sein.

b) der erste Präzipitationsstreifen tritt dort auf, wo die Antigen- und Antikörperkonzentration genügend stark vorliegt;
c) bei zu hoher Antigenkonzentration kann es durch Entstehen löslicher Komplexe zu Verschmierungen, zum Nichtauftreten oder Verschwinden der Präzipitationslinien kommen;
d) die Position der Präzipitationsbanden ist abhängig vom Molekulargewicht;
e) mehrere Antigen-Antikörper-Systeme zeigen dieselbe Anzahl von Präzipitationsstreifen, die voneinander unabhängig sind.

Die wichtigsten Anwendungsmöglichkeiten der Gelpräzipitationstechnik liegen nach STEFFEN in der Reinheitsprüfung für Antigene und im Vergleich von zwei Antigenen (93).

Kontaktekzem beim Meerschweinchen

Beim Kontaktekzem, das durch den fakultativ eintretenden Vorgang einer spezifischen Sensibilisierung gegen chemische Verbindungen bedingt ist, handelt es sich um eine allergische ekzematöse Dermatitis (112). Das Kontaktekzem steht in engem örtlichen und zeitlichen Zusammenhang mit dem Kontaktereignis. Das Kontaktekzem ist also mehr oder weniger kongruent mit diesem, und im Gegensatz zu obligatorischen Hautschäden entsteht es nur bei spezifisch sensibilisierten Individuen (65).

Die Einbeziehung des Allergiebegriffs in die Erforschung des Ekzems stellt einen entscheidenden Fortschritt dar. Wegbereitend waren die Versuche von BLOCH und STEINER-WOURLISCH (1926), die bei Menschen willkürlich Primelüberempfindlichkeitsreaktionen erzeugten (8). Dabei wurde festgestellt, daß fast alle Versuchspersonen sensibilisierbar bzw. zu allergisieren waren, wobei sich die Allergie in Form einer ekzematösen Reaktion manifestierte. Es war naheliegend. Es war naheliegend, für weitere Experimente Versuchstiere heranzuziehen.

WALTHARD erzeugte 1928 ein Primelekzem bei Ratten (114). BLOCH und STEINER-WOURLISCH verwendeten zwei Jahre später für dieselben Versuche Meerschweinchen, da sie Ratten nicht für die idealen Versuchstiere zur experimentellen Ekzemerzeugung hielten (9). Die Primelallergie äußerte sich

in einer entzündlichen Hautreaktion, die klinisch und histologisch Merkmale eines akuten Ekzems aufwies. Seither wurden fast ausschließlich Meerschweinchen zur experimentellen Ekzemerzeugung verwendet. So riefen z. B. LANDSTEINER und JACOBS (54), LANDSTEINER und CHASE (53), HAXTHAUSEN (34) mit den verschiedensten sensibilisierenden Substanzen Ekzeme beim Meerschweinchen hervor. LANDSTEINER und JACOBS verwendeten erstmals Dinitrochlorbenzol (= DNCB) zur Bildung von Kontaktekzemen beim Meerschweinchen (54). Beim DNCB-Kontaktekzem dürfte es sich heute nach NIEBAUER (65) um das am genauesten analysierte Ekzem handeln.

MIESCHER (63) gibt eine detaillierte Beschreibung des Kontaktekzems: Eine nicht kontagiöse Epiderma-Dermatitis, die aufgrund besonderer Bereitschaft durch äußere oder innere, bekannte oder noch unbekannte Reize zustande kommt und sowohl durch Rötung, Knötchen, Bläschen, Nässen, Schuppenbildung wie auch Lichenifikation charakterisiert ist. NIEBAUER (65) glaubt, daß durch epikutanes Auftragen des Allergens am besten eine Sensibilisierung zustande kommt. Sie gelingt nicht durch intravenöse, intraarterielle oder intrakardiale Applikation, womit sie sich grundsätzlich von der anaphylaktischen Sensibilisierung unterscheidet (65).

Als besonders geeignete Körperpartien zur epikutanen Sensibilisierung nennt SCHAAF Flanke, Rücken, Nacken oder eine der beiden Zitzen (74).

Die Entwicklung des experimentell erzeugten allergisch bedingten DNCB-Kontaktekzems beim Meerschweinchen kann nach NIEBAUER (65) folgendermaßen gegliedert werden:

a) Primärkontakt
b) Inkubationsperiode
c) generalisierte Sensibilisierung (= Erfolgsreaktion).

Zu a) Primärkontakt

Um überhaupt eine Sensibilisierung auslösen zu können, wird das Allergen in obligat toxischer Konzentration auf die Haut gebracht. Bei unterschwelligen Konzentrationen muß das Allergen meist mehrmals angewendet werden (65). MIESCHER (62) und SCHNITZER (81) konnten nachweisen, daß die Schwellenkonzentration von DNCB 1 o/oo beträgt. Die von FREY und WENK bestimmte primär-toxische DNCB-Schwellenkonzentration zur epiku-

tanen Sensibilisierung liegt ebenfalls bei 1 o/oo (22). GRACIANSKY und Mitarbeiter stellten fest, daß die Sensibilisierungsquote mit einer 1,35 o/oo-igen Lösung von DNCB in Azeton nach wiederholter Pinselung der Flankenhaut des Meerschweinchens bei 56%, mit einer toxischen Konzentration von 1 - 5 % nach ein- bis fünfmaliger Applikation bei 100 % liegt (26). Eine wichtige Rolle für das Zustandekommen der Sensibilisierung spielt die Allergenkonzentration pro Hautflächeneinheit. Es gilt als sicher, daß ein Teil des auf die Haut aufgetragenen DNCB "verloren geht", d. h. sein Ziel nicht mehr erreicht. Dieser Anteil ist flächenabhängig (65). Nach SCHULZE (84) ist für das Zustandekommen der Sensibilisierung die Menge des hierfür effektiv vorhandenen Allergens ausschlaggebend, nicht dessen Konzentration. Ferner muß das Antigen am Kontaktort während einer bestimmten minimalen Zeitdauer einwirken, um eine ekzematöse Sensibilisierung hervorrufen zu können (65). Nach FREY und WENK (22) schwankt diese "Kontaktmindestzeit" zwischen 8 und 32 Stunden. Auch SCHAAF (74) ist der Meinung, daß sie mindestens 32 Stunden betragen muß, während STÜTTGEN (97) eine Kontaktzeit von 6 bis 24 Stunden angibt. Die Konzentrationsmindestzeit ist nach STORCK (95, 96) notwendig für die Penetration des Allergens in die Epidermis, für die Bildung eines aktiven sensibilisierenden Umwandlungsprodukts aus dem Allergen an der Eintrittspforte und zur Allergenbindung an Eiweiß zu einem sensibilisierenden Komplex. SCHAAF erwähnt die Theorie, nach der eine Sensibilisierung nur dann eintreten soll, wenn ein einfacher chemischer Körper als Hapten geeignete Eiweißkörper vorfindet, um sich mit diesen auf seinem weiteren Weg zu verbinden und Antikörper zu bilden (74).

Zu b) Inkubationsperiode

Die Zeitspanne vom Allergenkontakt bis zur Erfolgsreaktion wird als Inkubationsperiode bezeichnet. Sie dauert nach STÜTTGEN (97) 1 Woche, nach FREY und WENK (22) 6 bis 8 Tage, während STEFFEN (93) dafür 5 bis 6 Tage angibt. Welchen Weg das pathogenetische Geschehen vom Erstkontakt bis zur Erfolgsreaktion nimmt, konnte bis heute nicht hinreichend geklärt werden. Zuerst glaubte man an eine rein intraepidermale Ausbreitung des Sensibilisierungsvorganges und umschnitt dazu vor oder nach dem Auftragen des Allergens die Haut kreisförmig und nähte Ringe ein, die ein Schließen der Wundränder und somit eine generalisierte Sensibilisierung verhindern sollen (65). Trotz dieser Hautdurchtrennung er-

dolgte eine Erfolgsreaktion (35, 82). Diese konnte nur durch sehr tiefes Umschneiden unter Umständen verhindert werden (52). Derselben Meinung ist ROSTENBERG (72). Er stellte fest, daß dazu die Unterbrechung der Hautkontinuität spätestens nach 6 bis 24 Stunden erfolgen muß. Nachdem bei diesen Versuchen kein eindeutig positives Ergebnis über die pathogenetischen Vorgänge erzielt wurde, suchte man nach anderen Wegen der Ausbreitung der Überempfindlichkeit über das Nerven-, Lymph- und Blutsystem. STORCK (94) unternahm Versuche mit sogenannten "nervenfreien Hautinseln". Auch hierbei trat eine Überempfindlichkeit der gesamten Haut ein. Umstritten ist der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Zustandekommen einer allergisch-ekzematösen Reaktion. In der Parasympathicotonie der Erfolgsorgane sieht HANSEN (32) eine Vorbedingung für allergische Reaktionen, im besonderen bei der ekzematösen Sensibilisierung.

Eine genauere Beurteilung ermöglichten vor allem die Versuche von FREY und WENK mit Hautexplantaten (23). Dabei wurde ein Stück der Haut entfernt, das jedoch durch Arterien, Venen und Nerven mit dem Körper verbunden blieb. Nach Applizierung des Allergens auf dieses Explantat kam es zu keiner Sensibilisierung. Bei weiteren Versuchen wurde außer den Nerven und Gefäßen eine Hautbrücke belassen, in der sich afferente Lymphgefäße der regionalen Lymphknoten befanden. Trat jetzt eine Sensibilisierung ein, wie in diesen Untersuchungen, so konnte bewiesen werden, daß sowohl die Regionallymphknoten (nach ihrer Exstirpation kann eine Sensibilisierung nicht erreicht werden) wie auch die Lymphgefäße eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Kontaktekzems spielen. Auch SCHAAF (74) mißt den Lymphknoten große Bedeutung bei, er nimmt an, daß beim experimentell erzeugten Kontaktekzem des Meerschweinchens das Allergen von der Hautkontaktstelle auf dem Weg des Lymphsystems von den regionalen Lymphknoten resorbiert wird, wobei diese nicht die einzigen Allergenbildungsstätten sind, obwohl sie eine wichtige Funktion erfüllen. NIEBAUER schließt sich dieser Auffassung an (65).

Für die Auslösung einer Kontaktreaktion spielt auch das Blutsystem eine wichtige Rolle. Die ältesten Beweise hierfür lieferte HAXTHAUSEN durch Transplantationsversuche beim Menschen und Parabioseversuche beim Meerschweinchen (36). FREY und GELEICK führten derartige Hautexplantatversuche in umgekehrter Reihenfolge durch (21). Sie sensibilisierten die normale Haut mit DNCB und lösten eine positive Reaktion auf dem Ex-

plantat aus, das nur durch einen Gefäßstiel mit der Haut verbunden war. Die Ergebnisse dieser Versuche sprechen dafür, daß die Auslösung einer allergischen ekzematösen Erfolgsreaktion auch von der Vaskularisierung abhängt, da die vom Lymphknoten kommenden Antikörper auf diesem Wege die Haut erreichen (97).

Weiter ist es nicht auszuschließen, daß das vegetative Nervensystem, das die Gefäße begleitet, wie andere Organsysteme primär oder sekundär bei der Reaktion mitbeteiligt sind (65).

Zu c) Generalisierte Sensibilisierung (Erfolgsreaktion)

Zur Feststellung einer generalisierten ekzematösen Sensibilisierung wird eine primär nicht toxisch wirkende DNCB-Lösung verwendet. Da ihr Schwellenwert bei 1 o/oo liegt, benötigt man eine unter diesem liegende Konzentration. Wurde eine 1 o/ooige Lösung für die Testung verwendet, so traten in einigen Fällen toxische Reaktionen auf. Daß der primär toxische Schwellenwert individuellen Schwankungen unterworfen ist, geht aus Versuchen von FREY und GELEICK hervor (21). Sie sahen auf der Meerschweinchenhaut unter Anwendung einer DNCB-Lösungskonzentration von 1,35 o/oo keine primär toxischen Schäden. GRACIANSKY (27) und NIEBAUER (65) steigerten die Konzentration weiter und konnten erst bei einer 2-o/oo-Lösung primär toxische Hautveränderungen nachweisen. Obwohl die Haut bei Konzentrationen unter 2 o/oo makroskopisch unverändert schien, war sie histologisch jedoch alteriert. Erst bei einer 0,9 o/ooigen Lösung konnte auch histologisch keine Hautveränderung mehr nachgewiesen werden (65). Dem von FREY und WENK angegebenen Schwellenwert für die DNCB-Anwendung von 1 o/oo ist deshalb Bedeutung zuzumessen. Daraus ergibt sich, daß die primär toxische Lösung unter 1 o/oo, also bei 0,9 o/oo liegen muß (22). SCHAAF verwendet zur Testung jedoch eine 1 o/ooige DNCB-Lösung. Dabei fanden sich "schon 6 Stunden nach dem Auftropfen Spongiosen im mikroskopischen Bild der Testreaktion" (74). Eine makroskopische Beurteilung der Hautveränderungen ist erst nach 24 bis 48 Stunden möglich, da erst während dieses Zeitraumes das Maximum der Reaktion eintritt (93).

Als Testort dient eine vom Sensibilisierungsort entfernte Körperstelle. Die Zitze ist zwar für die histologische, nicht jedoch für die makroskopische

Beurteilung günstig (74). Diese Beurteilung ist nicht immer einfach, da eine toxische Reaktion von einer ekzematösen makroskopisch manchmal schwer zu unterscheiden ist (74, 65). Dies ist bedingt durch Lösungsmittel, zu hohe Konzentrationen, Tiermaterial und nicht zuletzt durch das Erfolgsorgan, die Haut, selbst. Das Auftreten einer positiven Reaktion wird als klarer Beweis für eine generalisierte Sensibilisierung der Haut auf das entsprechende Allergen angesehen. Fällt der Test negativ aus, so gibt NIEBAUER (65) mehrere Gründe für sein Versagen an:

1. Die Sensibilisierung ist nicht oder noch nicht eingetreten.
2. Das Tier ist zwar sensibilisiert, aber es kommt zu keiner Reaktion, die wie eine Antigen-Antikörper-Reaktion wirkt.
3. Es tritt zwar eine Reaktion ein, das Schockorgan ist aber nicht in der Lage, mit der zu erwartenden ekzematösen Reaktion zu antworten.

Früher wurde als einziges Schockorgan die Epidermis angesprochen. Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die Erfolgsreaktion dermal und epidermal zustande kommt. Ob sie jedoch zuerst im Corium beginnt, um anschließend in die Epidermis weitergeleitet zu werden, ist nicht geklärt (65). Die Versuche von BIZZOZERO (7), bei denen Hautstücke von sensibilisierten Manschen exzidiert und sofort wieder reimplantiert wurden, zeigten beim Austesten keinerlei Veränderungen im eingepflanzten Hautteil. NIEBAUER folgert daraus, "daß die Epidermisveränderungen allergisch-ekzematöser Reaktionen sekundär sind gegenüber den im Derma lokalisierten primären Entzündungserscheinungen". Diese Meinung teilen unter anderem CHARPY (13) und MIESCHER (62). Wichtigste Hinweise auf ein allergisches Kontaktekzem sind nach STÜTTGEN (97) "das intrazelluläre Ödem, Spongiose und Bläschenbildung mit einer perivaskulären Infiltration im Bereiche der oberflächlichen gefäßführenden Schichten im Korium - gegebenenfalls mit einer Entwicklung von Eosinophilen, obwohl Eosinophilie für die ekzematöse allergische Kontaktreaktion von untergeordneter Bedeutung zu sein scheinen - sind Hinweise auf ein allergisches Kontaktekzem".

Zytoplasmatische Therapie

Bei der zytoplasmatischen Therapie handelt es sich um eine Organtherapie mit makromolekularen Bestandteilen des strukturierten Protoplasmas aus Zellkernen, Mitochondrien, Mikrosomen und Membranen (104). Diese Behandlung unterscheidet sich deshalb seiner Meinung nach wesentlich von

der Zellulartherapie. Es werden hierbei keine morphologisch und strukturell intakten Zellen übertragen, sondern großmolekulare Zellsubstanzen. Ein durch Tetrachlorkohlenstoff erzeugter Leberschaden konnte von HÖLZL und LAUDAHN durch mehrmalige Gaben von Mitochondrien-Frischsuspension nahezu verhindert werden (42). Daß von Mitochondrien befreite Zellen in der Lage sind, diese wieder aufzunehmen und ihre ursprüngliche Funktion herzustellen, wurde in Versuchen nachgewiesen (56). Da aber nicht bekannt ist, welche Strukturbestandteile der Zelle geschädigt sind, kann auch nicht ermittelt werden, welche Stoffe für eine Regeneration verantwortlich sind. Eine erfolgreiche molekulare Therapie kann daher nur erreicht werden, wenn im Extrakt zufällig das wirksame Agens vorhanden ist (104). Deshalb ist nach seiner Ansicht eine Therapie mit gesamtem Zellinhalt derjenigen mit nur gewissen Fraktionen überlegen. Dabei lösen nicht die strukturerhaltenen Zellen eine spezifische Wirkung aus, sondern die Moleküle der Zellbestandteile, insbesondere die Nukleoproteide, Lipoproteide, Polysaccharide und Nukleinsäuren. Die zytoplasmatische Therapie mit hochmolekularen Organextrakten ermöglicht eine biologische Normalisierung von Fehlreaktionen (ein Zuviel oder Zuwenig an immunologischer Abwehr) und beeinflußt den durch Krankheit gestörten Stoffwechsel von Organgeweben.

THEURER entwickelte ein Verfahren zur Herstellung von Trockensubstanzen und Dilutionen aus Tierorganen (104). Dazu werden jungen Tieren bzw. Tierföten unmittelbar nach der Schlachtung Organe entnommen, von unspezifischem Gewebe befreit und sofort, bevor eine Autolyse eintritt, in flüssigem Stickstoff (bei rund minus 200 ^{o}C) konserviert. Anschließend erfolgt eine mechanische Zerkleinerung, Vakuumhydrolyse, oberflächliche Mazeration und ein chemischer Aufschluß der Präparate. GRAUL, RÜTHER und STEINER haben nachgewiesen, daß es bei diesem Aufbereitungsverfahren zu keiner Denaturierung der Makromoleküle kommt (28). Damit diese unmittelbar wirken können, werden DNS, RNS, Lipide und Polysaccharide schonend von den Eiweißbestandteilen getrennt. Hormone, Vitamine und Fermente werden aus ihren Komplexverbindungen gelöst und gelangen somit zur Anwendung. Um allergische Reaktionen weitestgehend auszuschalten, wurden Blut- und Serumbestandteile entfernt und Kombinationspräparate mit gleichen Organen von jugendlichen und fötalen, männlichen und weiblichen Tieren verschiedener Arten hergestellt (104).

Nach THEURER (106) können "sowohl qualitative als auch quantitative Fehlfunktionen auf molekularen Zelldefekten beruhen". Seiner Meinung

nach muß ein therapeutischer Eingriff also an den defekten Gewebszellen direkt durch Zufuhr fehlender oder verlorengegangener Faktoren des Stoffwechsels erfolgen. Früher hielt man es für unmöglich, intrazelluläre Synthesevorgänge von außen her zu manipulieren. Infizieren z. B. zwei Virusarten eine Zelle, so kann es vorkommen, daß sie während ihrer intrazellulären Synthese genetische Eigenschaften austauschen (59). Dieser Vorgang ist auch bei der Antikörperbildung beobachtet worden. Hierbei wird durch die informative RNS (i RNS) die Information für Antikörper zwischen den Makrophagen und auch den Lymphozyten übertragen (106). Die Zellen können einander Reparationshilfe leisten, indem RNS von der gesunden Zelle aus- und in die geschädigte Zelle eintritt. Bei großen Zellschädigungen reicht die Selbsthilfe der Zellen jedoch nicht aus, und die molekulare Information muß durch Übertragung aus einem gesunden Organismus von außen her erfolgen (109). "Dies ist" nach der Ansicht von THEURER "das Prinzip der molekular-regenerativen Therapie, bei dem fehlende oder defekt gewordene Faktoren der Synthesekette in Form von Zellorganellen und Strukturmolekülen substituiert werden" (109). An Versuchstieren konnte experimentell, ebenso wie an Gewebekulturen und zellfreien Synthesesystemen die immunologische und molekularbiologische Wirkung der zytoplasmatischen Therapie bewiesen werden (109). Der Empfängerorganismus bildet normalerweise immunologische Abwehrreaktionen gegen das Fremdgewebe. "Dem gegenüber können freie Moleküle und aufgeschlossene korpuskuläre Zellbestandteile, die aus Frischgeweben gewonnen werden, eine biologische Wirkung entfalten. Durch geeignete Dosierung kann man erreichen, daß diese Moleküle und Zellorganellen vom Organismus immunologisch toleriert werden, d. h., daß sich dagegen keine Abwehrreaktionen ausbilden."

THEURER nimmt an, daß als eigentliches Behandlungsziel die immunopathogenen Erkrankungen anzusehen sind. Zu diesen gehören allergische Erkrankungen und Autoaggressionskrankheiten. Pathogene Immunreaktionen müssen unterdrückt, phylakogene dagegen erhalten und gefördert werden. Durch die zytoplasmatische Therapie lassen sich immunologische Vorgänge über längere Zeitspannen hinweg günstig beeinflussen. Als mögliche immunologische Wirkungen der zytoplasmatischen Therapie gibt THEURER (109) folgendes an:

1. a) "Erzeugung einer Immuntoleranz gegen die antigenen Organextrakte bei nicht bestehender Vorsensibilisierung".

b) "Desensibilisierung, d. h. Zurückdrängung von krankheitsbedingten organimmunologischen Sensibilisierungsvorgängen".

2. "Organtherapeutische Umstimmung von Teilen des immunologischen Systems, bei qualitativer und quantitativer immunologischer Fehlreaktion".

Immuntoleranz bedeutet das Ausbleiben der Antikörpersynthese. Es werden keine Immunglobuline auf einen antigenen Reiz hin gebildet, Immunzellen werden nicht erzeugt, und die Entstehung der Überempfindlichkeit vom Spättyp wird aufgehoben. Immuntoleranz wird durch geringe, Sensibilisierung und Antikörperbildung werden durch höhere, Immunparalyse wird durch sehr hohe Antigendosen ausgelöst (109). Nach seiner Meinung kann gegen die Revitorgan-Trockensubstanzen, die korpuskuläre Bestandteile enthalten, leicht eine Immuntoleranz erzeugt werden. Ihr Vorteil gegenüber den lebenden Zellen liegt in ihrer exakten Dosierbarkeit und "darin, daß keine Zweitkrankheit durch Gegenreaktionen von übertragenen Immunzellen" ausgelöst werden kann (106). Er fährt fort, daß die Immuntoleranz vermutlich auch bei Organdilutionen besteht, die bei Wiederholungsbehandlungen nach längerer Zeit gut vertragen werden. Eine Desensibilisierung bei allergischen Krankheiten kann durch zytoplasmatische Therapie nicht erreicht werden, jedoch läßt sich nach erfolgter Desensibilisierung eine Umstimmung erzielen, so daß die erneute Erkrankungstendenz verringert wird (106). Bei den immunpathogenen Autoaggressionsvorgängen ist für eine erfolgreiche Therapie die antigene Organspezifität, die beim Herstellungsverfahren erhalten bleibt, maßgebend; damit kann durch unterschwellige Dosierung eine Desensibilisierung erreicht werden (102).

Die bei der zytoplasmatischen Therapie verwendeten hochmolekularen Zellinhaltsstoffe besitzen einen Tropismus zu den entsprechenden Organzellen und "schleppen" die RNS und organspezifische Wirkstoffe mit (104). Die Organspezifität wurde von LICHT, LISKA, v. MAYERSBACH und PODROUCEK serologisch wie in vivo durch radioaktive Markierung nachgewiesen (58). Das besondere Aufschließungsverfahren von GRAUL, RÜTHER, STEINER ermöglicht es, die korpuskulären Bestandteile in eine wasserlösliche bzw. emulgierbare Form überzuführen, welche eine Voraussetzung für die enormen Verdünnungsmöglichkeiten darstellt, bei denen die Wirkung der Organextrakte dennoch voll erhalten bleibt (28). Diese Wirkung ist von der Dosierung, der Organart und der Jahreszeit abhängig (104). Die Applikation der Organextrakte kann ebenso gut parenteral wie über die Haut oder die Schleimhäute erfolgen (109).

Zytoplasmatische Therapie in der Tiermedizin

In der Tiermedizin hat man die Praktikabilität der zytoplasmatischen Therapie vor allem beim Hund untersucht, da dieser in etwa die gleichen Krankheitssymptome, wie z. B. hormonelle Störungen, degenerative Organerkrankungen und Abnützungserscheinungen, zeigt, die man auch beim Menschen findet. SCHLOSSARECK (80) erzielte bei Hunden mit Altersabbauerscheinungen gute Erfolge durch die Verabreichung der Vitorganpräparate Nr. 63 (Niere, Placenta, Leber, Nebenniere), 64 (Schilddrüse, Gehirnsubstanz, Pankreas) und 65 (Thymus, Nebenniere, Gefäßendothelien). ULLRICH berichtet über eine erfolgreiche Behandlung mit Testis- und Placentazellen beim hormonell bedingten Ekzem des Rüden (110). Die Wirksamkeit der zytoplasmatischen Therapie auf andere Säugetiere untersuchten unter anderem KRAFT und SAMBRAUS. So konnte KRAFT (49) das durch endokrine Störungen verursachte "Fellbeißen" beim Chinchilla, das durch Behandlung mit dem Vitorgan-Präparat Nr. 5 (Haut) nicht zu beeinflussen war, mit Nebennierendilutionen und Dilutionen aus Hypophyse und Zwischenhirn heilen. Bei Ratten mit einer experimentell erzeugten calciphylaktisch bedingten Sklerodermie konnte SAMBRAUS die Caliphylaxie durch das Vitorgan-Präparat Nr. 5 (Haut) verhindern (73, 99).

Gegensensibilisierung

"Die sogenannte Gegensensibilisierung ist nach SCHWARZ einer aktiven Immunisierung gleichzusetzen, bei der gegen die pathogenen Antikörper Gegenantikörper gebildet werden" (89). Seiner Meinung nach werden hierbei die individuellen krankheitsspezifischen Faktoren im Patientenblut zu blockierenden Gegenreaktionen gegen eine pathogene Antikörperbildung verwendet. Die Krankheitsdisposition bei der allergischen Erkrankung liegt meist in einer überschießenden oder abwegigen Art der Antikörperbildung. Bei bereits eingetretenen Allergisierungs- und Sensibilisierungsvorgängen können nur Maßnahmen sinnvoll sein, die dem Organismus helfen wieder mit seiner Abwehrfähigkeit fertig zu werden und zu einer Desensibilisierung führen (103). Das Allergen, gegen das eine Sensibilisierung bestand, mußte durch Hauttests ermittelt und in unterschwelligen, jedoch ansteigenden Konzentrationen injiziert werden (88). HAFERKAMP und HERTZ konnten bei Behandlungen mit Eigenblut und Harn eine desensibilisierende

Wirkung nachweisen (31). Diese Therapie wurde als unspezifische Desensibilisierung in der Art der unspezifischen Reiztherapie angesehen. THEURER hat die Eigenbluttherapie zu einer individuellen spezifischen Therapie umgestaltet. Er erkannte, daß mit den krankheitsspezifischen Faktoren, die im Patientenblut enthalten sind, über immunologische Mechanismen der Antikörperbildung Gegenreaktionsvorgänge ausgelöst werden können (104). SCHWARZ meint, daß man dazu "die pathogenen bzw. allergischen Antikörper in vitro zu körperfremd erscheinenden Stoffen, d. h. zum Antigen, umwandeln und mit diesen den Patienten in Art einer Desensibilisierung mit hohen Verdünnungen in ansteigenden Konzentrationen wiederholt behandeln muß" (88).

Weil sie als körpereigen empfunden werden, bewirken die Antikörper solche Gegenreaktionen nicht allein. So erreicht THEURER die Umwandlung zum Antigen durch die Adsorption der Antikörper an die kolloidale Komplexverbindung Aluminiumhydroxyd und Kieselsäure (108). Die Fähigkeit der Kieselsäure, körpereigene Proteine zum Vollantigen zu komplettieren, beweisen nach THEURER französische Arbeiten über Silikose. Das Aluminiumhydroxyd bewirkt eine micellare Vergrößerung der Moleküle und verstärkt so die antigenen Fähigkeiten. Die Antikörperbildung wird zusätzlich durch Aluminium als Spurenelement positiv beeinflußt. Bei dieser Desensibilisierungsmethode besteht nach THEURER keine Gefahr einer Sensibilisierung gegen körperfremdes Eiweiß (99). Der kolloidale Komplex vermag auch keine Sensibilisierung hervorzurufen, da er selbst ohne antigene Wirkung ist und für sich allein keine Desensibilisierung ermöglicht. Diese wird erst nach Anlagerung an das Blut erreicht (102). Zur Konservierung des Blutes und zur Stabilisierung der adsorptiven Komplexverbindung setzt THEURER Phenol zu. Jetzt können aus dieser Stammlösung - Patientenblut und Serumaktivator - beliebig hohe Verdünnungen hergestellt werden (98). Der Verdünnungsgrad richtet sich nach der hyperergisch-allergischen Reaktionslage bzw. Sensibilisierung. So empfiehlt THEURER (102) bei ausgeprägter hyperergischer Reaktionsbereitschaft eine Verdünnung von 10^{-12} zur Anfangsbehandlung, anschließend eine langsame Konzentrationssteigerung, während bei geringer Sensibilisierung mit einer Verdünnung von 10^{-6} angefangen werden kann, die bis 10^{-2} oder 10^{-1} gesteigert wird. 2 bzw. 3 Behandlungen pro Woche, insgesamt etwa 10 bis 15, evtl. auch mehr Behandlungen sind möglich.

Die Gegensensibilisierung bewährt sich nach THEURER besonders bei Allergosen einschließlich Arzneimittelallergien und immunpathologischen Auto-

aggressionskrankheiten, die mit humoralen oder zellgebundenen Antikörpern einhergehen (100).

Anhand des Schemas von BERDEL (6) über die Stufenallergie stellt THEURER (108) das Prinzip der Gegensensibilisierung dar. Nach BERDEL entsteht durch Sensibilisierung mit einem Antigen bei einem zur Allergie Disponierten ein erster allergischer Antikörper, das Reagin oder Allergin. Dieses reagiert nun mit dem Antigen, wird zum Cytotoxin und löst pathergische Reaktionen aus. Demnach ist das Cytotoxin ein zusammengesetztes Antigen, das zur Bildung eines zweiten, antiallergischen, antitoxischen, blockierenden Antikörpers führen soll.

Die Antikörper der 2. Reaktionsstufe sind dabei sowohl gegen das Cytotoxin als Ganzes wie auch gegen das darin enthaltene Antigen gerichtet. Durch den letzteren Prozeß wird wahrscheinlich das Reagin zum Vollantigen komplettiert. Somit vermögen die in der 2. Stufe entstehenden Antikörper alle drei Faktoren zu neutralisieren bzw. zu blockieren. Bei der Desensibilisierung nach THEURER (108), die er als Gegensensibilisierung bezeichnet, da sie sich gegen die bestehenden Sensibilisierungsvorgänge richtet, wird das Reagin in vitro zum Vollantigen komplettiert. Durch Reinjektion dieses umgewandelten Antikörpers, der jetzt als Antigen wirksam ist, wird die Synthese von Antikörpern ausgelöst, die sich gegen das Reagin und gleichermaßen gegen das Cytotoxin richten. Sie sind als zellgebundene Antikörper jedoch humoral nicht erfaßbar.

Serumversuch beim Meerschweinchen

RICHET und PORTIER stellten bei Hunden eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber einer Reapplikation von Aktiniententakeln fest, die sie als Anaphylaxie bezeichneten (71). Diese Erscheinungen traten auch bei Serumproteinversuchen von ARTHUS auf (2). In diese Zeit fällt auch die Definition des Begriffs "Allergie" von PIRQUET (68, 69). Von diesen klassischen Versuchen ausgehend erfolgten Forschungen auf breiter Basis, die Begriffsverwirrungen mit sich brachten. Alle gewonnenen Erkenntnisse wurden nun der Allergie zugeordnet, die von der Anaphylaxie stets begrifflich getrennt wurde. DOERR jedoch wies immer wieder auf die Zusammenhänge von Allergie und Anaphylaxie hin. Er forderte, daß alle immunologischen Erscheinungen, ob sie nun schützen oder schaden, dem Begriff "Immun-

phänomen" unterzuordnen seien (18).

Heute unterscheidet man zwischen schützenden, also phylakogenen, und schädigenden, also pathogenen Immunphänomenen. Die letzteren werden wiederum in Gruppen vom "Soforttyp" und vom "Spättyp" unterteilt. Die Anaphylaxie ist in die Gruppe vom Soforttyp einzuordnen, wo es in der Phase I der Überempfindlichkeit zu lokalen oder generellen pathogenen Immunphänomenen kommt, die durch einen bestimmten spezifischen Mechanismus hervorgerufen wurden (93). Die daraus resultierende Reaktion wird als anaphylaktischer Schock bezeichnet. Die begriffliche Abtrennung von anderen pathogenen Immunphänomenen des Soforttyps erfolgt aufgrund von Besonderheiten. Diese sind durch die Eigenschaften der Antikörper und eine schnelle Synthese von Antigen-Antikörper-Komplexen mit einer Zusammensetzung, welche die Auslösung der Phasen II und III begünstigt, gegeben (93). STEFFEN teilt die Anaphylaxie nach ihrer Erzeugung in die folgenden 3 Gruppen ein:

a) die aktive Anaphylaxie;
b) die direkte, passive Anaphylaxie;
c) die inverse, passive Anaphylaxie.

Je nach Anwendung der Methodik kann bei jeder dieser 3 Gruppen sowohl eine lokale wie eine Systemreaktion ausgelöst werden. Den Ablauf der anaphylaktischen Reaktion kann man nach STEFFEN in 3 Phasen unterteilen (93). Die Überempfindlichkeit wird in der I. Phase, der spezifischen, eingeleitet. Ein Mechanismus gibt dann den Anstoß für die II. Phase oder die unspezifische, die biochemisch faßbar ist. Hier werden Überträger, wie Histamin, Serotonin, proteolytische Enzyme und Kinine, angeregt, freigesetzt oder neu gebildet. Diese nun vermögen das auslösende Moment der I. Phase in das funktionelle und/oder morphologische Symptom der III. Phase umzuwandeln. Die aktive Anaphylaxie wird durch Immunisierung des Organismus mittels Antigeninjektion eingeleitet. Nun kann, sofort nach der Antikörperbildung, durch eine intravenöse Zweitinjektion eine Systemreaktion und durch eine lokale, z. B. eine intrakutane Zweitinjektion eine kutane anaphylaktische Reaktion hervorgerufen werden. Um die aktive Anaphylaxie auslösen zu können, muß nach STEFFEN jeweils ein Antigen in spezifisch korrespondierender Form bei der Erst- wie Zweitinjektion verwendet werden. Der Zeitraum zwischen der einleitenden und der auslösenden Antigenapplikation ist für die Antikörperbildung notwendig. Durch aktive Tätigkeit entwickelt der Organismus den Antikörper und er-

fährt mit dessen Auftreten eine Zustandsänderung. Ausschlaggebend für den anaphylaktischen Typ der Reaktion sind Art, Menge, Verteilung, wie der Mechanismus der Antigen-Antikörper-Reaktion. Die Systemreaktion ist nach STEFFEN eine generalisierte anaphylaktische Reaktion, die sich insbesondere als anaphylaktischer Schock äußert. Dieser tritt bei den verschiedenen Tierarten zeitlich unterschiedlich auf; innerhalb von Minuten, spätestens jedoch nach ein bis zwei Stunden. Die Schocksymptome sind ebenfalls tierartlich verschieden. So sind beim Meerschweinchen die glatte Muskulatur der Bronchien, beim Kaninchen die glatte Muskulatur der Lebervenen und beim Hund die glatte Muskulatur der Lungenvenen betroffen. Das besonders für Schock anfällige Organ wird als Schockorgan und das an der Auslösung beteiligte Gewebe als Schockgewebe bezeichnet. Spielen Schockorgan und -gewebe zwar eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen der Reaktion, so sind doch auch noch andere Bereiche des Organismus beteiligt. Dies wird deutlich bei der intraperitonealen Injektion, wo das Schockorgan nicht sofort mitbetroffen ist. Hier entwickeln sich die Symptome langsamer und ändert sich das Symptomenbild. Es treten Depressionserscheinungen, von Somnolenz bis Koma, außerdem Juckreiz und Absinken des Blutdrucks in den Vordergrund, wobei des weiteren eine Beteiligung des Darmtraktes zu beobachten ist. Dieses Reaktionsbild wird als protrahierter Schock bezeichnet (93).

HERBERT konnte heftige Überempfindlichkeitsreaktionen bei Kälbern feststellen, denen eine Woche nach der intravenösen Erstinjektion von Schafalbuminen dasselbe wiederum auf die gleiche Art appliziert wurde. Die Reaktionen, wie Tränenfluß, erhöhte Atmung, Husten, mit Blut vermischte Schaumbildung und Nasenausfluß, traten sofort auf. War die auslösende Dosis geringer, so klangen die Symptome nach 20 Minuten wieder ab. Wurde jedoch für die Erst- wie Zweitinjektion die gleiche Dosierung verwendet, so erstickten die Tiere nach 10 Minuten (39).

Nach HERBERT (39) sind die Erkenntnisse beim Meerschweinchen durch Experimente fundiert, während die Untersuchungen für die Haustiere erst vor kurzer Zeit begonnen haben. Dennoch können seiner Meinung nach die beim Meerschweinchen gewonnenen Ergebnisse, wenn auch nicht ausschließlich, auf die Haustiere übertragen werden. So sieht man beim Hund Erbrechen, Diarrhoe und Kollaps, wobei der Tod häufig einige Stunden nach der Zweitinjektion eintritt. Beim Pferd und Rind ließ sich dagegen, ähnlich wie beim Meerschweinchen, eine Atemhemmung als Hauptsymptom nachweisen. Ein schwerer, sogar tödlicher Schock konnte noch mehrere

Jahre nach der Erstinjektion produziert werden.

Bei den Versuchen von HERBERT handelt es sich um eine aktive Anaphylaxie (39). Bei der passiven Anaphylaxie kann ebenfalls eine Systemreaktion oder eine lokale kutane Reaktion hervorgerufen werden. Dem Versuchstier wird bei der ersten Injektion ein in einem anderen Tier aktiv gebildetes Antiserum appliziert und bei der Zweitinjektion nun ein Antigen. Dieser Vorgang wird als direkte, passive Anaphylaxie bezeichnet. Die inverse, passive Anaphylaxie wird in umgekehrter Reihenfolge vorgenommen. Der Zeitraum, der zwischen der ersten und zweiten Injektion verstreichen muß, wird Latenzperiode genannt. In dieser Zeit müssen hinreichend viel gewebsgebundene oder zirkulierende Antikörper gebildet werden, damit es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion kommt, die anaphylaktische Symptome hervorrufen kann. Nach der Meinung von STEFFEN ist die Ermittlung quantativer Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper beim Meerschweinchen schwierig (93). Sowohl die aktive wie die passive Anaphylaxie kann durch präzipitierende oder nicht präzipitierende Antikörperbildung eingeleitet werden. Im Gegensatz zu der passiven, wo Antikörper zugeführt werden müssen, ist bei der aktiven Anaphylaxie der Organismus selbst für das Angebot an Antikörpern verantwortlich. Die Antikörper sind also in verschiedener Menge, zu verschiedener Zeit und bei den einzelnen Tieren derselben Art unterschiedlich vorhanden. Die auslösende Antigenzufuhr wird sich auch teilweise in dem bereits Antikörper bildenden Organismus als Boostereffekt auf die Antikörpersynthese auswirken. Dadurch wird beschleunigte, quantitativ verstärkte Antwort der Immunglobulinsynthese hervorgerufen (93).

Der Mechanismus der anaphylaktischen Reaktion wird, wie bereits erwähnt, von STEFFEN in drei Phasen eingeteilt (93).

In den klassischen Untersuchungen über die Anaphylaxie wurden drei Theorien - die humorale, die zelluläre und die proteolytische - über den Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktion entwickelt. Bei der humoralen Theorie soll diese Reaktion im Blut und in den extravaskulären Körperflüssigkeiten stattfinden. Dort entstehen auf die Körperzellen toxisch wirkende Substanzen, die somit Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks hervorrufen. Nach der zellulären Theorie läuft die Reaktion an Zellen gebunden ab, wobei biologisch aktive Stoffe, ohne Mitbeteiligung der Plasmafaktoren, durch Zellschädigung freigesetzt werden. Die proteolytische Theorie besagt, daß an der Auslösung anaphylaktischer Reaktionen proteolytische Enzyme

beteiligt sind. Ansonsten beinhaltet diese Theorie die Gedanken der humoralen und zellulären Theorien (93). Nach Ansicht von STEFFEN haben alle drei Theorien ihre Berechtigung, sind jedoch von der Versuchsanordnung abhängig. Die spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktionen werden allgemein als auslösendes Moment für die weiteren Vorgänge angesehen. Neuere Untersuchungen zeigen, daß auch das Produkt dieser Reaktion, der spezifische Antigen-Antikörper-Komplex, eine auslösende Wirkung auf die unspezifischen Vorgänge der beiden weiteren Phasen hat. Der Beginn der anaphylaktischen Reaktion wird durch eine auslösende Maßnahme verursacht. Bei der aktiven Anaphylaxie ist dies durch die Zweitinjektion gegeben. STEFFEN meint, daß dem Antikörper, als Gamma-Globulin, bei der Entstehung der Anaphylaxie größere Bedeutung zukommt als dem Antigen. Kommt es nämlich nach aktiver Sensibilisierung zu geringer Antikörperbildung, so kann eine Anaphylaxie trotz ausreichender Antigenapplikation nicht hervorgerufen werden. Die Auslösung der anaphylaktischen Symptome wird durch chemisch-physikalische Eigenschaften des Gamma-Globulins bedingt. Die Form der Überempfindlichkeit ist von den Eigenschaften antigener Stoffe nicht abhängig, da verschiedene Antigene eine gleichartige Überempfindlichkeitsreaktion hervorrufen können (93). Seiner Meinung nach kann die Immunisierung bzw. Sensibilisierung der aktiven anaphylaktischen Systemreaktion intravenös, subkutan, intrakutan oder intraperitoneal erreicht werden. Die Schockdosis sollte jedoch intravenös injiziert werden. Eine intraperitoneale Injektion zeigt das Bild eines protrahierten Schocks, der erst mehrere Stunden nach der Reapplikation auftritt. Die Sensibilisierung bleibt, je nach Tierart, einige Monate bestehen. Die Zweitinjektion wird beim Meerschweinchen zwischen dem 20. Tag und 3 Wochen verabreicht. Nach MAYR (59) beträgt die Dauer der präanaphylaktischen Periode 9 bis 30 Tage. Als letale Schockdosis gibt STEFFEN für das Meerschweinchen das 10- bis 50fache jener Antigenmenge an, die bei der Präzipitationsreaktion dem Antikörpergehalt des Serums von 0,1 bis 10,0 mg Protein gleich ist. Wird die Schockdosis erhöht, so tritt keine Veränderung bei der Reaktionsauslösung ein (93).

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Teil

Dinitrochlorbenzol-(DNCB)-Kontaktekzem beim Meerschweinchen

Vorversuch

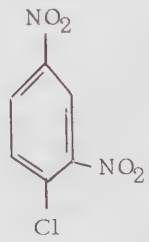
1. Material

Die folgenden Untersuchungen wurden an 11 Meerschweinchen (6 männlichen und 5 weiblichen) mit einem Gewicht von 350 bis 450 Gramm durchgeführt.

2,4 Dinitrochlorbenzol

Das Dinitrochlorbenzol (DNCB) wird von der Firma Merck, Darmstadt, in pulverisierter Form geliefert. Es wurde stets in Azeton gelöst und in den Konzentrationen 5 %, 1 %, 0,9 o/oo, 0,5 o/oo und 0,3 o/oo hergestellt.

Chemische Formel



Vitorganpräparate

Zur Anwendung kam das Präparat Nr. 71 (fötaler Plazentaanteil) der Firma Vitorgan, Stuttgart, sowohl als Trockensubstanz wie auch als Dilution. Unmittelbar vor Gebrauch wurden 15 mg Trockenpulver in einer Ampulle zu 5 ml mit 2 ml Lösungsmittel (phys. NaCl unter Zusatz von Aluminiumhydroxyd und Kieselsäure) aufgeschwemmt. Hierbei bildete sich eine Suspension. Diese wurde intramuskulär injiziert. Die Dilution Nr. 71 Stärke III

wurde subkutan und per os verabreicht. Sie ist eine injektionsfertige Verdünnung und enthält 10^{-6} Gramm Trockensubstanz pro ml Lösungsmittel.

2. Methodik

Die 11 Versuchstiere wurden in folgende sechs Gruppen aufgeteilt:

		Zahl und Geschlecht
Gruppe I:	Kontrolle	1,1
Gruppe II:	Kontrolle und Sensibilisierung	1,1
Gruppe III:	Trockensubstanz i.m. und Sensibilisierung	2,1
Gruppe IV:	Trockensubstanz i.m., Dilution s.c. und Sensibilisierung	1,1
Gruppe V:	Dilution s.c. und Sensibilisierung	1,0
Gruppe VI:	Dilution p.o. und Sensibilisierung	0,1

Gegensensibilisierung

Das Hämolysat zur Gegensensibilisierung wurde nach Angaben von THEURER angefertigt. Dazu wurden 3 ml Frischblut mit 4 ml Aqua dest. versetzt. Nach eingetretener Hämolyse wurde eine Ampulle Serum-Aktivator (kolloidale Komplexverbindung aus Aluminiumhydroxyd, Kieselsäure und Konservierungsmittel der Firma Vitorgan) hinzugegeben, mit physiol. NaCl-Lösung auf 10 ml verdünnt und anschließend gut durchgeschüttelt. Von dieser Stammlösung wurden zur Behandlung die Verdünnungen 1 : 100 und 1 : 1000 hergestellt und davon fünfmal jeden 2. Tag je 0,2 ml injiziert.

Versuchsablauf

a) Vorbehandlung

Vor der Sensibilisierung wurde eine Vorbehandlung mit Trockensubstanz und Dilution des Vitorganpräparates Nr. 71 begonnen. Jeweils 1 ml wurde davon den Tieren der Gruppe III als Trockensubstanz einmal intramuskulär injiziert. Gruppe IV bekam einmal 1 ml Trockensubstanz intramuskulär und außerdem Dilution 1 ml 4mal jeden 2. Tag subkutan verabreicht. Die beiden anderen Gruppen wurden mit der gleichen Menge Dilution 4mal je-

weils im Abstand von 2 Tagen behandelt, wobei Gruppe V die Dilution subkutan, Gruppe VI per os appliziert wurde.

b) Sensibilisierung

An die Vorbehandlung schloß sich die Sensibilisierung der Gruppen II mit VI an. In den Gruppen mit mindestens 2 Versuchstieren wurden die weiblichen fünfmal jeden 2. Tag mit der 1%igen, die männlichen einmal mit der 5%igen DNCB-Lösung sensibilisiert. Auf die geschorene Zitzenumgebung (ca. 4 cm^2) wurden 0,5 ml der 1- bzw. 5%igen DNCB-Lösung mit einer Pipette gleichmäßig aufgetragen.

c) Testung

10 Tage später wurde bei allen Tieren ein Kontrolltest - die 1. Testreaktion - vorgenommen. Dazu wurden vom Nacken her beginnend über den Rücken an 3 gleichgroßen kreisförmigen Stellen die Haare in einer Umgebung von ca. 2 cm^2 mit der Schere entfernt. Zwischen den 3 Teststellen ist ein Abstand von jeweils 2 cm eingehalten worden. Die Erfolgsreaktion wurde mit je 0,025 ml der 0,3 o/ooigen (auf Teststelle 1), 0,5- o/ooigen (auf Teststelle 2) und 0,9 o/ooigen (auf Teststelle 3) DNCB-Lösung ausgelöst, die mittels Pipette auf die entsprechenden Teststellen gegeben wurden. Das Ablesen der Testreaktion erfolgte bei Tageslicht. Trat kein Erythem an der Teststelle auf, so war die Reaktion negativ (i. d. Tabellen). Wenn sowohl an der Teststelle 1 mit der 0,3 o/ooigen DNCB-Lösung als auch an den Teststellen 2 und 3 mit der 0,5- bzw. 0,9 o/ooigen eine Rötung zu sehen war, dann wurde die Reaktion als stark positiv (i. d. Tabellen +++) bezeichnet. Traten Reaktionen nur an den Teststellen 2 und 3 auf, wurde das Ergebnis als positiv (i. d. Tabellen ++) gewertet. War jedoch nur an der Teststelle 3 (0,9 o/ooige DNCB-Lösung) ein Erythem zu erkennen, wurde dies als schwach positiv (i. d. Tabellen +) angegeben. Zusätzlich erfolgte noch eine Beurteilung der Rötungsintensität. Sie wurde je nach Ausprägungsstärke in schwach, deutlich und hochgradig (i. d. Tabellen I, II, III) eingeteilt.

d) Gegensensibilisierung

Durch Herzpunktion wurden am Tag nach der 1. Testreaktion jedem Tier der Gruppen III mit VI je 3 ml Blut zur Herstellung der Hämolysatverdünnungen entnommen. Diese Verdünnungen (1 : 100 und 1 : 1000) wurden den betreffenden Tieren gleichzeitig jeden 2. Tag in einer Injektionsmenge von 0,2 ml subkutan appliziert. Daraufhin wurden Testreaktionen aus-

gelöst. Sie wurden anschließend noch zweimal, abwechselnd mit Gegensensibilisierungen, nach dem oben gezeigten Schema durchgeführt.

Völlig unbehandelt blieben die Tiere der Gruppe I. Die Gruppe II wurde zwar sensibilisiert, jedoch nicht gegensensibilisiert.

Ergebnisse des DNCB-Tests

24 Stunden nach epidermalem Primärkontakt trat bei vor- und unbehandelten Versuchstieren eine primär toxische Reaktion auf, die durch Bläschen, Hautläsionen und durch eine dunkle Verfärbung der Ränder gekennzeichnet war. Die weiteren Applikationen der 1%igen DNCB-Lösung führten an den bereits veränderten Hautstellen zu größeren und tieferen Läsionen. Schwarzverfärbte Hautpartien starben ab oder wurden von den Tieren herausgebissen. Bei einigen Tieren wurden die Zitzen nach anfänglicher Schwellung nekrotisch.

Nach Auslösung der 1. Testreaktion konnte bei allen Tieren der Gruppen I mit VI die eingetretene Sensibilisierung deutlich diagnostiziert werden. Im Zentrum der Teststellen zeigte sich ein Erythem, das von einem undeutlich begrenzten Ödem, Knötchen und Bläschen, umgeben war. In den sechs Gruppen konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Gruppe I (Kontrollgruppe)
Eine Erfolgsreaktion konnte nicht ausgelöst werden.

Gruppe II

Test 1 hochgradige Rötungen an der 2. und 3. Teststelle;
Test 2 und 3 an der 1. Teststelle schwache Erythembildung, an den anderen hochgradige Rötung, Infiltration und Bläschenbildung;
Test 4 auf der 1. Teststelle keine Reaktion, während die Reaktionen auf der 2. und 3. Testfläche mit denen von Test 2 und 3 identisch waren.

Gruppe III

Test 1 an der 2. und 3. Teststelle hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen- und Bläschenbildung;
Test 2 und 3 auf der 2. und 3. Teststelle hochgradige Rötungen und Infiltrationen.
Test 4 kein Ödem, jedoch Rötungen wie bei Test 2 und 3.

Gruppe IV

Test 1	hochgradige Rötung der 2. und 3. Teststelle, mit zusätzlicher Infiltrat- und Bläschenbildung;
Test 2 und 3	auf der 2. und 3. Teststelle hochgradige Rötungen und Infiltration;
Test 4	auf der 2. Teststelle deutliche Rötung ohne Infiltration; die 3. Teststelle wie Test 2 und 3.

Gruppe V

Test 1	auf der 1. Teststelle schwach ausgebildete Rötung, auf der 2. und 3. Teststelle hochgradige Rötung zusätzlich Infiltrat- und Bläschenbildung;
Test 2 und 3	die 1. Teststelle keinerlei Veränderungen, die Testflächen 2 und 3 hochgradige Rötung und Infiltration;
Test 4	fehlende Infiltration und ein abgeschwächtes Erythem der 2. und 3. Teststelle.

Gruppe VI

Test 1	undeutliche Rötung an der 1. Teststelle, hochgradige Rötung mit Infiltration und Bläschen auf der 2. und 3. Teststelle;
Test 2 und 3	keinerlei Reaktion auf der 1. Teststelle; starke Rötung und Infiltration auf Teststelle 2 und 3;
Test 4	keine Reaktion auf Teststelle 1 und 2, abgeschwächte Rötung auf der 3. Teststelle.

Test 1

Reaktion nach 24 Stunden

Gruppe	Zahl der Tiere	Vorbehandlung *)	Sensibilisierung		Teststelle 1	2	3	Intensität des Erythems **)		
			m	w	0,3	0,5	0,9	0,3	0,5	0,9 o/oo
I	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	2	-	5%	1%	-	+	+	-	III	III
III	3	TrS	5%	1%	-	+	+	-	III	III
IV	2	TrS+Dil.	5%	1%	-	+	+	-	III	III
V	1	Dil. s.c.	5%	-	+	+	+	I	III	III
VI	1	Dil. p.o.	-	5%	+	+	+	I	III	III

Test 2 und 3

I	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	2	-	5%	1%	+	+	+	I	III	III
III	3	TrS	5%	1%	-	+	+	-	III	III
IV	2	TrS+Dil.	5%	1%	-	+	+	-	III	III
V	1	Dil. s.c.	5%	-	-	+	+	-	III	III
VI	1	Dil. p.o.	-	5%	-	+	+	-	III	III

*) TrS = Trockensubstanz
Dil. = Dilution
**) I = schwach
II = deutlich
III = hochgradig

Test 4

Reaktion nach 24 Stunden

Gruppe	Zahl der Tiere	Vorbehandlung	Sensibilisierung		Teststelle 1	Teststelle 2	Teststelle 3	Intensität des Erythems		
			m	w	0,3	0,5	0,9	0,3	0,5	0,9 o/oo
I	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	2	-	5%	1%	-	+	+	-	III	III
III	3	TrS	5%	1%	-	+	+	-	III	III
IV	2	TrS+Dil.	5%	1%	-	+	+	-	II	III
V	1	Dil.s.c.	5%	-	-	+	+	-	II	II
VI	1	Dil.p.o.	-	5%	-	-	+	-	-	II

Dinitrochlorbenzol-(DNCB-) Kontaktekzem

Hauptversuch

1. Material

Die folgenden Untersuchungen sind an 48 Meerschweinchen (24 männlichen und 24 weiblichen) durchgeführt worden. Sie hatten ein Gewicht von 350 bis 500 Gramm. Die Tiere wurden in 6 Gruppen (je 4/4) eingeteilt und nach Geschlechtern getrennt in 4 Boxen untergebracht. Zur sicheren Unterscheidung wurden die Tiere der einzelnen Gruppen im Nacken farbig markiert.

2,4-Dinitrochlorbenzol und Vitorganpräparat
(sie Vorversuch Seite 32)

2. Methodik

Vor Versuchsbeginn wurde 12 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts und unterschiedlichen Gewichts Blut mittels Herzpunktion entnommen, um Differentialblutbilder anfertigen und Gesamteiweiß wie auch Gamma-Globulin photometrisch als Kontrollwerte bestimmen zu können. Die Blutausstriche wurden nach PAPPENHEIM gefärbt.

Für die quantitative Gesamteiweißbestimmung wurde die Biuret-Methode angewandt. Dabei bilden die Peptidbindungen des Eiweißes einen blauvioletten Farbkomplex, der bei einem 546 nm-Filter gegen Extinktion photometrisch gemessen wird. Die Fällungsmittel zur quantitativen Gamma-Globulinbestimmung (I Ammoniumsulfat und II Natriumchlorid-Lösung der Firma Haury) wurden mit Serum vermischt, das Gemisch 15 Minuten im Wärmeschrank aufbewahrt und anschließend 5 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert, wobei das Gamma-Globulin als Sediment gewonnen und mit Biuret-Reagens gelöst wurde. Die entstandene Blaufärbung wurde mit dem 546 nm-Filter gegen Leerwert gemessen.

Die Versuchstiere wurden in folgende 6 Gruppen unterteilt, wobei jede Gruppe je 8 Meerschweinchen (je 4/4) umfaßte:

Gruppe I: Trockensubstanz i.m. und Sensibilisierung
Gruppe II: Dilution s.c. und Sensibilisierung
Gruppe III: Dilution p.o. und Sensibilisierung
Gruppe IV: Sensibilisierung
Gruppe V: Kontrolle
Gruppe VI: Behandlung mit Azeton, Sensibilisierung und "Gegensensibilisierung" mit Serum-Aktivator

a) Vorbehandlung (Gruppe I, II, III)

Nach Herzpunktion wurde 4 männlichen und 4 weiblichen Tieren der Gruppe I je 1 ml Trockensubstanz des Präparats Nr. 71 (Vitorgan) intramuskulär injiziert. Die Tiere der Gruppen II und III wurden viermal jeden 2. Tag (also über 8 Tage) mit 1 ml Dilution desselben Präparates behandelt und zwar Gruppe II subkutan, Gruppe III dagegen per os. Je 2 Tieren (1 1) der Gruppen II und III wurde während der Inkubationsperiode viermal jeden 2. Tag (also über 16 Tage) die Dilution subkutan bzw. per os weiter verabreicht.

Nähere Ausführungen für b, c und d wie in Vorversuch Seite 34.

b) Sensibilisierung (Gruppe I, II, III, IV)

Zur Sensibilisierung wurde einmal 0,5 ml einer 5%igen DNCB-Lösung verwendet. Nach 24 Stunden konnten bei allen sensibilisierten Tieren hochgradige Rötung, Schwellung und Läsionen an der Hautstelle des Primärkontakts diagnostiziert werden.

c) Testung (Gruppe I, II, III, IV)

Am 10. Tag nach dem Primärkontakt wurden bei den Tieren aus Gruppe I mit IV die Testlösungen appliziert.

d) Gegensensibilisierung

Acht Tage nach der Erfolgsreaktion wurde die Gegensensibilisierung eingeleitet, nach dem selben Schema wie im Vorversuch (siehe Seite 34). Zwischenzeitlich wurden Blutausstriche angefertigt, Eiweiß und Gamma-Globulin bestimmt und Hämolysatverdünnungen hergestellt. Das Blut wurde von jeweils einem männlichen und einem weiblichen Tier der Gruppen I mit IV durch Herzpunktion gewonnen. Die Hämolysatverdünnungen wurden je 4 Tieren derselben Gruppen (je 2/2) subkutan injiziert, und zwar fünfmal jeden 2. Tag je 0,2 ml. Es wurde viermal eine Testreaktion und dreimal eine Gegensensibilisierung vorgenommen. Nach Abschluß der Behandlung wurde erneut Blut entnommen, Ausstriche angefertigt, Gesamteiweiß und Gamma-Globulin bestimmt.

Bei Gruppe VI wurde die gleiche Versuchsanordnung verwendet mit dem Unterschied, daß anstelle von DNCB-Lösung Azeton aufgetropft wurde. Weder 24 Stunden später noch nach 10 Tagen trat eine Reaktion ein. Daraufhin wurde eine Sensibilisierung mit DNCB durchgeführt, wobei eine "Gegensensibilisierung" mit Serum-Aktivator erfolgte; die Gruppe V blieb unbehandelt.

Ergebnisse des Hauptversuchs

Wie schon im Vorversuch traten 24 Stunden nach Primärkontakt bei allen Tieren toxische Hautreaktionen am Applikationsort auf. Die Erfolgsreaktionen, die sich bei den Tieren in hochgradiger Rötung, Infiltrat-, Knötchen- und Bläschenbildung geäußert hatten, wurde nach 10 Tagen ausgelöst. Bei den Meerschweinchen der 6 Gruppen konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

Gruppe I

Test 1 männliche Tiere: Auf der 2. und 3. Teststelle hochgradige Rötung, Ödem, Knötchen- und Bläschenbildung.
weibliche Tiere: Auf Teststelle 1 bei 2 Tieren schwache Rötung, auf den beiden anderen Teststellen hochgradige Rötung mit Infiltrat-, Knötchen- und Bläschenbildung.

Test 2 männliche Tiere: Bei den gegensensibilisierten nur hochgradige Rötung und Infiltration, bei den nicht gegensensibilisierten zusätzlich noch Knötchen- und Bläschenbildung auf den Teststellen 2 und 3.
weibliche Tiere: Keine Reaktion auf der 1. Teststelle. Bei den gegensensibilisierten Rötung und Infiltratbildung, bei nicht gegensensibilisierten eine zusätzliche Knötchen- und Bläschenbildung.

Test 3 männliche Tiere: Bei den gegensensibilisierten Rötungen wie bei Test 2, jedoch keine Infiltration auf der 2. Teststelle. Bei den nicht gegensensibilisierten dieselben Erscheinungen wie beim Test 2.
weibliche Tiere: Bei einem gegensensibilisierten Tier deutliches Erythem auf Teststelle 2 und hochgradiges Erythem und Infiltrat auf Teststelle 3. Das andere Tier zeigte hochgradige Rötung an Teststelle 2 und 3, aber kein Infiltrat auf der 2. Teststelle. Die nicht gegensensibilisierten verhalten sich wie bei Test 2.

Test 4 männliche Tiere: Bei einem gegensensibilisierten abgeschwächte Rötung auf Teststelle 2, beim anderen hochgradige Rötung ohne Infiltratbildung. An Teststelle 3 starke Rotung und Infiltration bei beiden Tieren. Die nicht gegensensibilisierten Tiere verhalten sich wie bei Test 2.

weibliche Tiere: Bei den gegensensibilisierten abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltration an Teststelle 3. Bei den nicht gegensensibilisierten hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen- und Bläschenbildung an Teststelle 2 und 3.

Gruppe II

Test 1 männliche Tiere: Hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen- und Bläschenbildung an Teststelle 2 und 3.
weibliche Tiere: Hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen- und Bläschenbildung an Teststelle 2 und 3. Bei einem Tier schwache Rötung an Teststelle 2.

Test 2 männliche Tiere: Gegensensibilisiert: hochgradige Rötung und Infiltration an Teststelle 2 und 3. Nicht gegensensibilisiert: hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen und Bläschen an den Teststellen 2 und 3.
weibliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 3. Vorbehandelt und gegensensibilisiert: hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 2 und 3. Nicht gegensensibilisiert: Erscheinungen wie bei Test 2.

Test 3 und 4 männliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradiges Erythem und Infiltrat an Teststelle 3. Vorbehandelt und gegensensibilisiert: hochgradige Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 3. Nicht gegensensibilisiert: Reaktion wie bei Test 2.
weibliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert; vorbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 3. Nicht gegensensibilisiert: Reaktion wie bei Test 2.

Gruppe III

Test 1 männliche Tiere. Bei allen Tieren hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen und Bläschen, bei einem Tier zusätzlich eine schwache Rötung an Teststelle 1.
weibliche Tiere: Bei allen hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen und Bläschen an den Teststellen 2 und 3, bei zwei Tieren zusätzlich eine schwache Rötung an Teststelle 1.

Test 2 männliche Tiere: Gegensensibilisiert: hochgradiges Erythem und Infiltrat an Teststellen 2 und 3. Nicht gegensensibilisiert: Reaktion wie in Test 2.
weibliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert, vorbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächtes Erythem an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 3. Nicht gegensensibilisiert: Reaktion wie in Test 2.

Test 3 männliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 3. Vorbehandelt und gegensensibilisiert: hochgradige Rötung an Teststelle 2 und 3, zusätzlich Infiltrat an Teststelle 3. Nicht gegensensibilisiert: Reaktionserscheinungen wie bei Test 2.
weibliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert, vorbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltration an Teststelle 3. Nicht gegensensibilisiert: Reaktionen wie bei Test 2.

Test 4 männliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 3, keine Reaktionen an Teststelle 2. Vorbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 3. Nicht gegensensibilisiert: Reaktionen wie bei Test 2.
weibliche Tiere: Weiterbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 3, keine Reaktion an Teststelle 2. Vorbehandelt und gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltrat an Teststelle 3.

Gruppe IV

Test 1 männliche und weibliche Tiere: Hochgradiges Erythem und Infiltration an Teststelle 2 und 3.

Test 2 männliche Tiere: Gegensensibilisiert: hochgradige Rötung, Infiltrat und Knötchen an Teststelle 2 und 3. Nicht gegensensibilisiert: bei einem Tier schwache Rötung an Teststelle 1, sonst hochgradige Rötung, Infiltrat, Knötchen und Bläschen auf Teststelle 2 und 3.
weibliche Tiere: Sie zeigten in diesem Test dieselben Reaktionen wie die männlichen Tiere.

Test 3 entsprach Test 2 mit der einzigen Ausnahme, daß an Teststelle 1 keine Reaktion mehr stattfand.

Test 4 männliche Tiere: Gegensensibilisiert: abgeschwächte Rötung an Teststelle 2, hochgradige Rötung und Infiltration an Teststelle 3. Nicht gegensensibilisiert: wie bei Test 2.
weibliche Tiere: Gegensensibilisiert: wie bei Test 3.
Nicht gegensensibilisiert: wie bei Test 2 und 3.

Gruppe V Die Tiere dieser Gruppe (Kontrollgruppe) wurden nicht mit DNCB-Lösung sensibilisiert. Es stellte sich keine Erfolgsreaktion ein.

Gruppe VI Nach Azetonverabreichung trat keine Sensibilisierung ein. Eine anschließende Sensibilisierung mit DNCB wie bei den Gruppen I bis IV war positiv:

Test 1 männliche und weibliche Tiere: Hochgradige Rötung und Infiltratbildung an den Teststellen 2 und 3.

Test 2 männliche und weibliche Tiere: Hochgradige Rötung, Infiltration. Knötchen und Bläschen auf den Teststellen 2 und 3.

Test 3 und 4 Die Reaktionserscheinungen entsprachen denen in Test 2.

Vor den Tests 2, 3 und 4 wurden analog der Gegensensibilisierung bei den Gruppen I mit IV Injektionen nur mit verdünntem Serum-Aktivator durchgeführt.

Gruppe I

Test 1

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1	Teststelle 2	Teststelle 3	Intensität des Erythems 0,3	0,5	0,9 o/oo
		0,3	0,5	0,9			
TrS i.m. *)	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III

*) TrS = Trockensubstanz

Gruppe I

Test 1 (Fortsetzung)

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1 0,3	2 0,5	3 0,9	Intensität des Erythems 0,3	0,5	0,9 o/oo
TrS i.m.	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	weiblich	+	+	+	I	III	III
TrS i.m.	weiblich	+	+	+	I	II	III
Test 2							
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G*)	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	weiblich	-	+	+	-	III	III
Test 3							
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m.	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	weiblich	-	+	+	-	II	III

*) G = Gegensensibilisierung

Gruppe I

Test 4

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1 0,3	2 0,5	3 0,9	Intensität des Erythems 0,3	0,5	0,9 o/oo
TrS i.m.	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	männlich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	männlich	-	+	+	-	II	III
TrS i.m.	weiblich	-	+	+	-	III	III
TrS i.m. G	weiblich	-	+	+	-	II	III
TrS i.m. G	weiblich	-	+	+	-	II	III

Gruppe II

Test 1

Dil. s.c. *)	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. W**)	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	weiblich	+	+	+	I	III	III
Dil. s.c. W	weiblich	-	+	+	-	III	III

Test 2

Dil. s.c.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G+W	männlich	-	+	+	-	III	III

*) Dil. = Dilution

**) W = Weiterbehandeln

Gruppe II

Test 2 (Fortsetzung)

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1	2	3	Intensität des Erythems		
		0,3	0,5	0,9	0,3	0,5	0,9 o/oo
Dil. s.c.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G+W	weiblich	-	+	+	-	II	III
Test 3							
Dil. s.c.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G+W	männlich	-	+	+	-	II	III
Dil. s.c.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G	weiblich	-	+	+	-	II	III
Dil. s.c. G+W	weiblich	-	+	+	-	II	III
Test 4							
Dil. s.c.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G+W	männlich	-	+	+	-	II	III
Dil. s.c.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. s.c. G	weiblich	-	+	+	-	II	III
Dil. s.c. G+W	weiblich	-	+	+	-	II	III

Gruppe III

Test 1

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1 0,3	2 0,5	3 0,9	Intensität des Erythems 0,3	0,5	0,9 o/oo
Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. W	männlich	+	+	+	I	III	III
Dil. p.o.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	weiblich	+	+	+	I	III	III
Dil. p.o.	weiblich	+	+	+	I	III	III
Dil. p.o. W	weiblich	+	+	+	I	III	III

Test 2

Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. G	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. W+G	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. G	weiblich	-	+	+	-	II	III
Dil. p.o. W+G	weiblich	-	+	+	-	II	III

Test 3

Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. G	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. G+W	männlich	-	+	+	-	II	III

Gruppe III

Test 3 (Fortsetzung)

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1	2	3	Intensität des Erythems		
		0,3	0,5	0,9	0,3	0,5	0,9 o/oo
Dil. p.o.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. G	weiblich	-	+	+	-	II	III
Dil. p.o. G+W	weiblich	-	+	+	-	II	III

Test 4

Dil. p.o.	männlich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. G	männlich	-	+	+	-	II	III
Dil. p.o. G+W	männlich	-	-	+	-	-	II
Dil. p.o.	weiblich	-	+	+	-	III	III
Dil. p.o. G	weiblich	-	+	+	-	II	III
Dil. p.o. G+W	weiblich	-	-	+	-	-	II

Gruppe IV

Test 1

K+S *)	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III

*) K+S = Kontrolle und Sensibilisierung

Gruppe IV

Test 2

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1 0,3	2 0,5	3 0,9	Intensität des Erythems 0,3	0,5	0,9 o/oo
K+S	männlich	+	+	+	I	III	III
K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S G	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S G	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	+	+	+	I	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S G	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S G	weiblich	-	+	+	-	III	III

Test 3

K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S G	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S G	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S G	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S G	weiblich	-	+	+	-	III	III

Test 4

K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S	männlich	-	+	+	-	III	III
K+S G	männlich	-	+	+	-	II	III
K+S G	männlich	-	+	+	-	II	III

Gruppe IV

Test 4 (Fortsetzung)

Reaktion nach 24 Stunden

Vorbehandlung	Geschlecht	Teststelle 1	2	3	Intensität des Erythems		
		0,3	0,5	0,9	0,3	0,5	0,9 o/oo
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S	weiblich	-	+	+	-	III	III
K+S G	weiblich	-	+	+	-	II	III
K+S G	weiblich	-	+	+	-	II	III

Diff. Blutbild

Vorbehandlung mit Trockensubstanz
weibliches Tier der Gruppe I

in %	vor Versuchsbeginn	nach Sensibilisierung	nach Gegensensibilisierung
Bas.	1	1	2
Eos.	2	1	6
Neutro.	21	5	18
Lym.	73	90	68
Mono.	3	3	6

Vorbehandlung mit Trockensubstanz
männliches Tier der Gruppe I

in %	vor Versuchsbeginn	nach Sensibilisierung	nach Gegensensibilisierung
Bas.	1	-	2
Eos.	1	-	6
Neutro.	28	10	25
Lym.	68	88	63
Mono.	2	2	4

Vorbehandlung mit Dilution s.c.
weibliches Tier der Gruppe II

in %	vor Versuchs-beginn	nach Sensi-bilisierung	nach Gegensen-sibilisierung
Bas.	2	-	3
Eos.	3	2	4
Neutro.	21	8	22
Lym.	70	89	68
Mono.	4	1	3

Vorbehandlung mit Dilution s.c.
männliches Tier der Gruppe II

in %	vor Versuchs-beginn	nach Sensi-bilisierung	nach Gegensen-sibilisierung
Bas.	-	-	-
Eos.	1	1	5
Neutro.	33	10	16
Lym.	63	87	75
Mono.	3	2	4

Vorbehandlung mit Dilution p.o.
weibliches Tier der Gruppe III

in %	vor Versuchs-beginn	nach Sensi-bilisierung	nach Gegensen-sibilisierung
Bas.	-	-	2
Eos.	1	3	6
Neutro.	28	9	16
Lym.	68	87	72
Mono.	3	1	4

Vorbehandlung mit Dilution p.o.
männliches Tier der Gruppe III

in %	vor Versuchsbeginn	nach Sensibilisierung	nach Gegensensibilisierung
Bas.	3	1	-
Eos.	1	2	6
Neutro.	35	9	29
Lym.	55	84	63
Mono.	6	4	2

Kontrolltier
weibliches der Gruppe IV

in %	vor Versuchsbeginn	nach Sensibilisierung	nach Gegensensibilisierung
Bas.	-	-	-
Eos.	1	2	1
Neutro.	28	12	23
Lym.	70	84	73
Mono.	1	2	3

Kontrolltier
männliches der Gruppe IV

in %	vor Versuchsbeginn	nach Sensibilisierung	nach Gegensensibilisierung
Bas.	-	-	-
Eos.	-	1	3
Neutro.	30	18	22
Lym.	67	80	71
Mono.	3	1	4

Die nicht gegensensibilisierten Tiere zeigten während des gesamten Versuchs das gleiche Differentialblutbild wie sofort nach Sensibilisierung.

Der prozentuale Anteil vom Gamma-Globulin am Gesamteiweiß betrug

vor Versuchsbeginn in %	nach Sensibilisierung in %	nach Gegensensibilisierung in %
12,51	13,48	12,10
12,76	13,80	12,48
12,98	14,22	12,96
12,98	14,31	13,19
13,05	14,89	13,43
13,14	14,92	13,90
13,78	15,54	14,02
14,10	15,72	14,08

Vor Test 4 verendeten je 2 Tiere der Gruppe I, II, III durch äußere Einflüsse, die nicht mit dem Versuch in Beziehung gebracht werden können.

II. Teil

Serumversuch beim Meerschweinchen

1. Material

Die folgenden Untersuchungen wurden an 10 männlichen Meerschweinchen mit einem Gewicht von 400 bis 500 g durchgeführt. Sie wurden vor der Gegensensibilisierung in 2 Gruppen zu je 5 Tieren eingeteilt.

2. Methodik

Geldiffusion nach Ouchterlony

Als Nachweis für die Antikörper wurde die Methode nach Ouchterlony ge-

wählt. Hierzu wurden folgende Reagenzien benötigt: 0,15 ml Phosphat-Pufferlösung mit 7,1 g Reinagar mit guter Geltransparenz; als Antiserum das Anti-Pferd-Serum der Behringwerke. Die Herstellung der Agarplatten erfolgte nach Angaben der Behringwerke. 4 g Reinagar wurden mit 100 ml Pufferlösung und 300 ml Wasser, unter Zusatz eines Bakteriostatikums (40 mg Thiocid von Hoechst), bis zur Bildung einer klaren Lösung auf 100°C erhitzt und 22 ml davon in genau waagerecht aufgestellte Petrischalen, mit einem Durchmesser von 8 cm, eingefüllt. Nach dem Erstarren wurden mit einem dünnwandigen, geschärften Stahlröhrchen, mit einer lichten Weite von 0,7 cm, fünf Löcher in den Agar gestanzt, wobei der Abstand von Mittelpunkt zu Mittelpunkt 2 cm betrug. Um ein Abfließen der Lösungen zwischen Schale und Agar zu verhindern, wurde vor Beschicken der Löcher eine nochmals erhitzte geringe Agarmenge in jedes Loch getropft. Die entsprechenden Löcher konnten mit 0,1 ml Antigen- bzw. Antikörper-Lösung bis knapp unter den oberen Rand aufgefüllt werden. Die Petrischalen blieben bei Zimmertemperatur stehen. Zur täglichen Ablesung der Reaktion wurde der Schalendeckel abgenommen und der Schalenboden gegen das einfallende Tageslicht gehalten. Die Ablesung und Bewertung der Reaktion erfolgte nach dem von MAYR (59) angegebenen Schema:

-	=	negativ;	keine Präzipitationszone
±	=	fraglich;	Präzipitationszone sehr schwach sichtbar
+	=	positiv;	Präzipitationszone deutlich sichtbar
++	=	positiv;	Präzipitationszone stark sichtbar
+++	=	positiv;	Präzipitationszone sehr stark sichtbar

Sensibilisierung

Für die Sensibilisierung wurde Serum von einem klinikeigenen gesunden Pferd verwendet. Von diesem Pferdeserum wurden den Meerschweinchen je 1 ml intraperitoneal injiziert.

Gegensensibilisierung

Das für die Gegensensibilisierung benötigte Hämolysat sowie die Injektionslösungen wurden nach Angaben von ELKELES (19) hergestellt. Dazu wurde 1 ml durch Herzpunktion gewonnenes Blut mit 9 ml einer 5%igen Natriumcitrat-Lösung (Natrium citricum + Aqua dest.) versetzt; nach Hämolyse

wurden davon zwei Injektionslösungen angefertigt. Für Gruppe 1: 0,4 ml phys. NaCl, o,4 ml 1%ige Phenol-Lösung und 0,2 ml Hämolysat. Für Gruppe 2: 0,4 ml phys. NaCl, 0,4 ml Serum-Aktivator (Vitorgan) und 1,2 ml Hämolysat. Die beiden Injektionslösungen wurden 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und ab und zu umgeschüttelt. Am Tag darauf wurden von jeder Lösung die Verdünnungen 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-4}, 10^{-6} und 10^{-8} hergestellt und in sterile, luftdicht verschließbare Gläser verbracht.

Versuchsablauf

Um bereits eventuell vorhandene Antikörper gegen Pferdeeiweiß ermitteln zu können, wurde die Geldiffusion nach Ouchterlony durchgeführt. Die Reaktionen wurden dabei stets sieben Tage beobachtet. Am 9. Tag wurde die Sensibilisierung vorgenommen. Den Tieren wurden je 1 ml ($\hat{=}$ 75 mg) Pferdeserum intraperitoneal injiziert, wobei zu keinem Zeitpunkt Unverträglichkeitserscheinungen auftraten. Nach weiteren 10 Tagen wurde erneut von allen Tieren der Ouchterlony-Test angesetzt. Durch Herzpunktion wurde von jedem Tier Blut genommen und darauf Injektionslösungen aus den Hämolysaten in den oben angegebenen Verdünnungen hergestellt. Bei 10^{-8} beginnend wurden am 1., 4., 7., 11. und 15. Tag die Verdünnungen in steigenden Konzentrationen intrakutan in der regio mesohypogastrica injiziert. Die Applikationsmenge von insgesamt 0,3 ml wurde in Portionen zu je 0,1 ml auf 3 Quaddeln verteilt. Zur Injektion wurde eine Tuberkulinspritze mit einer kurzen 20er-Kanüle verwendet. Nach der Gegensensibilisierung wurde das Vorhandensein von Antikörpern mittels Geldiffusion untersucht. Die zweite Seruminjektion erfolgte 30 Tage nach Erstinjektion an der Sensibilisierungsstelle. Jedem Meerschweinchen wurden wiederum je 1 ml Pferdeserum desselben Tieres verabreicht.

Ergebnisse

Vor Versuchsbeginn waren bei Geldiffusion 1, wie zu erwarten, nach 7 Tagen Beobachtungszeit keine Präzipitationslinien zu erkennen. Bei der Geldiffusion 2 konnten am 13. Tag nach Sensibilisierung bei 7 Tieren (3 in Gruppe 1 und 4 in Gruppe 2) Antigen-Antikörper-Reaktionen gegen Pferdeeiweiß nachgewiesen werden, während die Reaktion bei den restlichen 3 Tieren beider Gruppen fraglich verlief. Die nach Gegensensibili-

sierung vorgenommene Geldiffusion 3 zeigte bei 3 Tieren der Gruppe 1 eine fragliche und bei 2 Tieren eine negative Reaktion. Bei Gruppe 2 war eine Reaktion fraglich, während die vier weiteren Reaktionen negativ verliefen.

Gruppe	Versuchstier Nr.	Geldiffusion 1	2	3	Verhalten nach der 2. Seruminjektion
1	1	-	++	±	tödl. anaphyl. Schock
	2	-	++	±	Bronchospasmus u. Krämpfe
	3	-	++	±	tödl. anaphyl. Schock
	4	-	±	-	Bronchospasmus u. Krämpfe
	5	-	±	-	Benommenheit
2	6	-	++	±	Erregung
	7	-	++	-	keine Reaktion
	8	-	+	-	keine Reaktion
	9	-	++	-	Erregung
	10	-	±	-	keine Reaktion

Bei den Tieren der Gruppe 1 konnte etwa 1 Stunde nach Intrakutaninjektion der Hämolysatverdünnung 10^{-4} eine leichte Rötung an der Injektionsstelle gesehen werden, die jedoch nach 24 Stunden abgeklungen war, aber nach der nächsten Injektion wieder auftrat. Die Rötungsintensität verstärkte sich bei den folgenden Injektionen nicht und war am Tag darauf stets wieder verschwunden. Die Unverträglichkeitserscheinungen nach der 2. Fremdeiweißinjektion traten, wenn überhaupt, schon nach Minuten auf. Bei den Meerschweinchen, die den ganzen Tag weiterbeobachtet wurden, konnte schon nach 6 Stunden keinerlei Unruhe mehr festgestellt werden.

Die Tiere der beiden Versuchsgruppen verhielten sich folgendermaßen:

Gruppe 1

5 Minuten nach der Injektion liefen 4 Tiere unruhig im Käfig umher, setzten sich häufig nieder, kratzten und schüttelten sich. Nach weiteren 15 Minuten legten sie sich auf die Seite und zeigten forcierte Atmung, wobei sich bei 2 Tieren Speichelfluß bemerkbar machte. Während sich

nach 35 Minuten 2 Tiere beruhigten, begannen bei den 2 anderen (Albinos) heftige Krämpfe, besonders der Hinterextremitäten, aufzutreten. Sie kamen nach weiteren 20 Minuten ad exitum, während die beiden ersten noch nach 6 Stunden apathisch in einer Ecke des Käfigs lagen. Das fünfte Tier zeigte Benommenheit und Taumeln. Diese Symptome waren jedoch schon nach 10 Minuten abgeklungen.

Gruppe 2

In dieser Gruppe zeigten 2 Tiere nach 5 Minuten Unruhe. Sie liefen unter ständigem Kratzen im Käfig umher; weder Krämpfe noch erschwerte Atmung konnten beobachtet werden. Nach weiteren 5 Minuten verhielten sie sich wieder vollkommen ruhig. Die verbleibenden 3 Tiere ließen keinerlei Veränderungen in ihrem Verhalten erkennen. Die restlichen 8 Tiere nahmen am Tag der Injektion keinerlei Nahrung auf, sondern erst am Nachmittag des darauffolgenden Tages.

Differentialblutbild

	vor Versuchsbeginn		nach Sensibilisierung		nach Gegensensibilisierung mit Serum-Act.		nach Gegensensibilisierung mit Phenol	
Bas.	1	-	-	-	-	1	1	-
Eos.	3	2	3	3	6	5	2	2
Seg.	18	21	13	13	19	20	12	19
Lym.	75	73	82	80	72	70	83	78
Mono.	3	4	2	4	3	4	2	1

III. Teil

Gegensensibilisierung bei Hunden

1. Material

Die Versuchsgruppe umfaßte 10 Hunde verschiedenster Rassen und unterschiedlichen Alters. Davon waren 3 klinikeigene Hunde (Pointer, Bastard und Schäferhund) klinisch gesund. Ihre allergischen Reaktionen auf einige Allergenextrakte sind jedoch von MILKE durch Intrakutantests ermittelt worden. Der Pointer reagierte auf Gesamtpollenextrakt, Ei und Milch, Pferdefleisch, Gräserpollen, der Bastard auf Gesamtpollenextrakt, Blütenpollen, Procain-Penicillin, Pferdefleisch, Fewa und der Schäferhund auf Hühnerfedern, Kamelhaarstoff, Gräserpollen und Pferdefleisch positiv. Die restlichen 7 Hunde (3 Schäferhunde, 2 Boxer, 1 Dackel und 1 Wolfspitz) waren Patienten. Aufgrund der Anamnese bzw. der Krankheitssymptome wurde bei diesen eine Sensibilisierung vermutet. Von diesen Hunden wurde vor Versuchsbeginn ein möglichst detaillierter Vorbericht erhoben.

Intrakutanproben

Es wurden insgesamt 134 Injektionen vorgenommen: 47 mit Allergenextrakten der Firma Meinicke (i. d. Tabelle H), 28 mit denen der Firma Bencard (i. d. Tabelle B), 30 mit Extrakten der Firma Südmedica (i. d. Tabelle S) und dazu 29 Kontrollinjektionen mit phys. NaCl. Nur 8 der 10 Hunde wurden zu den Intrakutanproben herangezogen. Bei 2 Tieren konnten keine sicheren Anhaltspunkte für die Krankheitsursache ermittelt werden, und bei der Vielzahl der Allergenextrakte war eine gezielte Auswahl nicht möglich. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, daß die Patienten weder vor noch während des Versuchs mit Antihistaminika oder Cortison behandelt wurden.

Die Einteilung der verwendeten Allergenextrakte nach ihrer Eintrittspforte, Zusammensetzung, Herstellerfirma, Konzentration und Häufigkeit der Reaktionen, wie ihre Anwendung bei den einzelnen Hunden findet sich in der folgenden Tabelle.

a) Inhalationsallergene

Allergenextrakte		Konzentration	Reaktionen ges.	pos.	fragl.	neg.	Hund Nr.
A_1 gemischte Inhalationsallergene	(B)	1%	1			1	1
(Hausstaub, Pferdeschuppen u. -haare, Katzenfell, Hundehaare, Iris)							
Hausstaub	(B)	0,5%	3		1	2	1, 4
Hausstaub	(H)	1 : 2	1			1	1
Federn	(B)	2%	3		1	2	1, 4
Katzenfell	(B)	2%	1			1	8
A_2 andere Inhalationsallergene	(B)	2%	2	1		1	1
(Kaninchenfell, Schafwolle, feine Pelze, Kuhschuppen, menschliche Haare u. Kopfschuppen, Ziegenhaare, Kamelhaar)							
Schafwolle	(B)	2%	3	2		1	6, 7
Kamelhaarstoff	(H)	1 : 100	8	2	2	4	2, 4, 6, 8
Kamelhaar	(B)	2%	3	2	1		2
Gräserpollenmischextrakt	(H)	1 : 2	1		1		8
Gesamtpollenextrakt	(H)	1 : 2	2		2		8, 9
Blütenpollenmischextrakt	(H)	1 : 2	1		1		9
A_3 gemischter Getreidestaub	(B)	2%	1			1	1

b) Nahrungs-, Genuß- und Arzneimittelallergene

Allergenextrakte		Konzentration	Reaktionen ges.	pos.	fragl.	neg.	Hund Nr.
Milch und Ei	(H)	1 : 100	4	1	1	2	1,4,8
Pferdefleisch	(H)	1 : 100	17	10	6	1	1,2,4,6,8,9,10
Pferdefleisch	(S)	1 : 100	10	8	2		1,8,9,10
		1 : 1000	10	5	3	2	1,8,9,10
		1 : 10000	10	3	1	6	1,8,9,10
Fisch (Kabeljau, Rotbarsch, Scholle, Muscheln)	(H)	1 : 100	1		1		1
c) Perkutan- und Kontaktallergene							
Wolle	(B)	2%	2	2			6
Wolle	(H)	1 : 2	3	2		1	6,7
Baumwolle	(H)	1 : 2	2		1	1	2,6,8
Baumwolle	(B)	2%	6		1	5	6,7
Kunstfaser	(H)	1 : 2	4	4			1,6,7
Fewa	(H)	1 : 100	1		1		9
d) Injektionsallergene							
Procain-Penicillin	(H)	1 : 100	1		1		9
e) Endogene Allergene							
A_{13} Verschiedene Schimmelpilze		1%	1	1			1
M_2 Aspergillus amstelodami, A. niger, A. terreus		1%	1	1			1

2. Methodik

Die Allgemeinuntersuchung wurde nach dem herkömmlichen klinischen Untersuchungsgang vorgenommen, wobei besonderer Wert auf eventuell auftretende hormonelle Veränderungen bzw. Störungen gelegt wurde, da speziell diese ebenfalls Hautveränderungen, nicht allergischer Genese, hervorrufen können. Besonders erwähnenswert wäre die senile Alopezie des Rüden oder zeitweilige Dysfunktion des Ovars bei der Hündin.

Vor Versuchsbeginn und während der ganzen Versuchsreihe wurden laufend Blutausstriche angefertigt, die nach PAPPENHEIM gefärbt wurden. Es wurde zwar der gesamte Ausstrich ausgewertet, das Hauptinteresse galt jedoch den eosinophilen Leukozyten. Da eine Eosinophilie unter anderem auch für starken Wurmbefall charakteristisch ist, wurden von jedem Hund Kotproben nach FÜLLEBORN untersucht.

Intrakutantest

Die Allergenextrakte der Firmen Meinicke, Bencard und Südmedica wurden in Durchstechfläschchen zu 1 bzw. 5 ml geliefert. Zur Durchführung der intrakutanen Injektionen wurden Tuberkulinspritzen (1 ml) mit kurzen 20er-Kanülen verwendet. Als Applikationsort boten sich die medialen Oberschenkelflächen an, die meistens geringe Behaarung und Verunreinigung aufwiesen. Im Falle einer starken Behaarung oder Verschmutzung wurden die Oberschenkelinnenflächen am Tag vor der Injektion geschoren, mit Wasser und Seife gereinigt und kurz vor der Allergenapplikation lediglich mit einem trockenen Wattebausch von Schmutzpartikelchen befreit. Die Injektion der Testlösung erfolgte erst nach Abklingen der Schmerzreaktion, die durch den Einstich hervorgerufen wurde. Sofort nach Injektion bildete sich eine scharf begrenzte Quaddel am Applikationsort.

Die Einstichstellen für die verschiedenen Allergenextrakte waren mindestens 3 - 4 cm voneinander entfernt, wobei, je nach Größe des Versuchshundes, auf einer Schenkelinnenfläche höchstens 6 Quaddeln gesetzt wurden, die Kontrollquaddel (phys. NaCl) mit eingeschlossen. Die verschiedenen Quaddeln wurden sofort nach Applikation farbig markiert, um eine Verwechslung auszuschließen. Anschließend wurde mit einer von der Firma Bencard gelieferten Schablone der Quaddeldurchmesser bestimmt. Ihr Anfangsdurchmesser lag in der Regel bei 5 - 6 mm. Die Quaddeln wurden in Abständen von 10, 20 und 40 Minuten, 1, 2 und 24 Stunden kontrolliert. Ebenso wurde

die jeweilige Rötungsintensität notiert. Als Reaktionsbeginn wurde das Anwachsen der Testquaddel gegenüber der Kontrollquaddel gewertet. Die Reaktion galt als beendet, wenn die Injektionsstelle auf der Haut nicht mehr fühlbar war. Sie wurde als positiv bewertet, wenn der Quaddeldurchmesser innerhalb von 10 bis 30 Minuten um die Hälfte seiner Anfangsgröße zugenommen hatte, bei einem gleichzeitigen Anwachsen des Erythemdurchmessers. Sie wurde als deutlich positiv bei einer Quaddelgröße von 10 bis 12 mm und einem Erythemdurchmesser von 20 bis 25 mm bezeichnet. Fraglich war die Reaktion, wenn Testquaddelgröße und Erythemdurchmesser, bzw. eines von beiden, nur schwach ausgebildet waren oder eines der Kriterien fehlte.

Nach dem Vorschlag von HANSEN wurde die jeweilige Reaktionsstärke des Erythems mit 1, 2, 3 (schwach, mittel, stark) und die der Quaddel mit 4, 5, 6 (schwach, mittel, stark) in den Tabellen angegeben.

Die anschließende Gegensensibilisierung ist auf Seite 33 beschrieben. Die Injektionen dafür erfolgten im Gegensatz zu den Meerschweinchen an der medialen Oberschenkelfläche. Die Durchführung der quantitativen Gesamteiweiß- und Gamma-Globulinbestimmung verlief nach demselben Schema, wie bei den Meerschweinchen angegeben, und ist auf Seite 39 zu finden.

1. Boxer, Hündin, 14 Monate

Anamnese

6 Monate vor seiner Vorstellung traten erstmals linsen- bis erbsengroße Quaddeln an Hals, Schulter, Rücken und Oberschenkelaußenflächen auf. Diese riefen einen starken Juckreiz hervor, verschwanden jedoch nach einigen Tagen wieder. In unregelmäßigen Zeitabständen (ca. 3 - 5 Wochen) wurden die Quaddeln wiederum bemerkt. Der Besitzer vermutete eine Unverträglichkeit gegenüber Pferdefleisch und stellte daraufhin die Fütterung um. Er verabreichte aber ein Trockenfutter, das wiederum Pferdefleisch enthielt. Der Hund befand sich 3 Monate vor Versuchsbeginn schon einmal in Behandlung. Dabei kamen Kalzium, Cortison und Jellin-Salbe zur Anwendung. Eine deutliche Besserung trat jedoch nicht ein.

Diagnose

Urticaria bullosa, Ohrmuschelentzündung, Konjunktivitis beiderseits. Im Hautgeschabsel waren Ektoparasiten nicht nachweisbar. Mykologisch konnte Aspergillus festgestellt werden.

Die Intrakutanproben wurden mit folgenden Allergenextrakten durchgeführt:

Pferdefleisch	(H)
Pferdefleisch	(S)
Federn	(B)
Kunstfaser	(H)
Hausstaub	(H)
Hausstaub	(B)
Fisch	(B)
Milch und Ei	(H)
Gruppenextrakte	A_1, A_2, A_3, A_{13} und M_2 (B).

Ergebnis

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
25.11.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (S)	+++	14	3/5
	1 : 1000 (S)	++	11	2/5
	1 : 10000 (S)	+	8	1/4
1.12.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	+++	16	3/6
8.01.70	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	++	12	2/5
	1 : 100 (S)	+	10	2/4
	1 : 1000 (S)	+	9	1/4
	1 : 10000 (S)	-	7	-
15.01.70	Federn (B)	±	12	0/5
	Kunstfaser (H)	-	6	-
	Hausstaub (H)	-	6	-
	Hausstaub (B)	-	6	-
	Fisch (B)	±	7	2/0
	Milch u. Ei (H)	+	8	1/4

Fortsetzung des Ergebnisses

Datum	Extrakte		Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
26.01.70	A_1	(B)	-	7	-
	A_2	(B)	+	11	1/5
	A_{13}	(B)	++	12	2/5
	A_3	(B)	-	7	-
30.01.70	M_2	(B)	+	10	1/4
	Pferdefleisch				
	1 : 100	(H)	+	8	1/4
	Federn	(B)	-	7	-
	Milch u. Ei	(H)	-	6	-
	A_2	(B)	-	6	-

Therapie

Die Injektionen von Hämolysat in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 erfolgten fünfmal jeweils im Abstand von 2 Tagen. Nach vierwöchigen Pausen wurde die Gegensensibilisierung in der gleichen Art wiederholt. 3 Wochen nach Versuchsbeginn klangen Hauterscheinungen und Juckreiz ab. Ein erneutes Auftreten der Hautveränderungen wurde nicht beobachtet. Das Differentialblutbild zeigte bis auf eine Erhöhung der Eosinophilen physiologische Werte. Vor Versuchsbeginn wurden 8,5 % eosynophile Leukozyten gezählt. Die Zahl der Eosinophilen sank nach Abschluß des Versuchs auf 3,5 % ab. Der prozentuale Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß blieb konstant. So wurden zu Beginn 26,27 %, während des Versuchs ein Mittelwert von 26,70 % und nach Beendigung 26,71 % errechnet.

Abgangsbefund

Die vormals haarlosen Stellen zeigten dünne, flaumartige Behaarung. Rötung und Schwellung der Ohrmuschel waren weitestgehend abgeklungen. Der Hund zeigte bis 2 1/2 Jahre nach Gegensensibilisierung keine Hautveränderungen mehr.

2. Langhaardackel, Rüde, 9 Jahre

Anamnese

Seit einigen Wochen bestand starker Juckreiz in beiden Ohren. Diese wurden vom Besitzer ohne Anzeichen einer Besserung regelmäßig gereinigt. Dem Hund diente seit etwa 8 Wochen eine Decke aus Kamelhaar und Baumwollfasern als Schlafstelle.

Diagnose

Otitis externa erythematosa, Cystitis, Juckreiz.

Für die Intrakutantests wurden die Allergenextrakte Kamelhaar (B+H), Baumwolle (B) und Pferdefleisch (H) verwendet.

Ergebnis

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
12.11.69	Kamelhaar (H)	++	10	2/4
	Baumwolle (B)	-	6	-
10.12.69	Kamelhaar (H)	+	9	1/4
	Kamelhaar (B)	+	10	1/4
11.02.70	Kamelhaar (H)	±	8	0/4
	Kamelhaar (B)	+	10	1/4
17.03.70	Kamelhaar (H)	-	6	-
	Kamelhaar (B)	±	7	0/4
	Pferdefleisch 1 : 100 (H)	-	5	-

Therapie

Der Gehörgang wurde mehrmals gereinigt. Weiter wurde Celestan lokal, Crescovit und Tonophosphan parenteral und Spasmo-Euvernil per os verabreicht. Die Hämolysat-Injektionen wurden in Verdünnungen von 1 : 100 und

1 : 1000 fünfmal jeden 2. Tag appliziert. Nach dreimonatiger Pause wurden sie in derselben Weise wiederholt. Das Differentialblutbild blieb während des ganzen Versuchs unverändert. Der prozentuale Anteil des Gamma-Globulin am Gesamteiweiß fiel von 26,91 % über 22,20 auf 20,08 % ab.

Abgangsbefund

Es konnte unter Vermeidung der Kamelhaar- oder Baumwolldecke ein Abklingen der Entzündung beobachtet werden. Als der Hund jedoch nach seiner Entlassung wieder auf sein altes Lager aus Kamelhaar und Baumwollfaser zu liegen kam, flammte die Entzündung erneut auf. Daraufhin wurde nochmals eine fünfmalige Hämolysatbehandlung in den Verdünnungen 1:100 und 1 : 1000 jeden 2. Tag vorgenommen. Nachdem die Decke entfernt worden war, konnte nach 4 Wochen weder Rötung, Juckreiz noch Schwellung festgestellt werden. Es bestand lediglich noch eine geringgradige Verdickung des äußeren Gehörgangs.

3. Boxer, Rüde, 4 Jahre

Anamnese

An der linken Backe war seit einigen Wochen ein halbhand-tellergroßes Ekzem, das seit einer Woche mit Supracillin-Suspension ohne Erfolg vorbehandelt worden war, zu erkennen. Anhaltspunkte für die Ätiologie des Ekzems konnten nicht ermittelt werden.

Diagnose

Eczema madidans, pustulosum et impetignosum.

Im Ausstrichpräparat wurden vereinzelt Streptococcen gefunden. Die mykologische Untersuchung verlief ergebnislos. Intrakutanproben wurden nicht vorgenommen, da eine gezielte Auswahl der Extrakte nicht möglich war.

Therapie

Lokale Anwendung fanden Supracillin- und Aureomycin-Salben, STAHL'sches Liniment, Pinal, Lotagen und Peru-Lenivet-Salbe. Die Hämolysat-Injektionen wurden in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 fünfmal jeden

2. Tag vorgenommen. Das Differentialblutbild wies bei den eosinophilen Leukozyten physiologische Werte an der oberen Grenze auf (6,5 %). Der prozentuale Anteil des Gamma-Globulin am Gesamteiweiß verringerte sich von 17,90 auf 15,21 %.

Abgangsbefund

Die veränderte Hautstelle war jetzt trocken. Eine beginnende Epithelisierung konnte beobachtet werden. Juckreiz bestand nicht mehr.

4. Wolfspitz, Rüde, 9 Jahre

Anamnese

Seit etwa 6 Monaten bestand an beiden Lefzen und unter dem rechten Auge ein nässendes Ekzem, das mit Albothyl vorbehandelt war. Als Entstehungsursachen wurden wiederholte Milchfütterung und auch Hausstaub vermutet.

Diagnose

Eczema madidans an den Lefzen und am rechten Auge.

Für die Intrakutantests wurden die Allergenextrakte

Pferdefleisch	(H)
Milch und Ei	(H)
Kamelhaar	(H)
Hausstaub	(B)
Federn	(B)

verwendet.

Ergebnis

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
21.01.70	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	±	7	3/0
	Milch und Ei (H)	-	6	-
	Kamelhaar (H)	±	7	2/0
	Hausstaub (B)	±	7	2/0
	Federn (B)	-	6	-
22.01.70	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	±	5	1/0
	Kamelhaar (H)	-	6	-
	Hausstaub (B)	-	6	-

Therapie

Peru-Lenicet-Salbe, Aureomycin-Salbe, Unguentolan und Trypoflavin wurden lokal angewendet. Das Hämolysat wurde in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 fünfmal jeden 2. Tag injiziert. Das Differentialblutbild zeigte keine Abweichungen von der physiologischen Norm. Der prozentuale Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß verringerte sich von 27,98 % auf 25,82 %.

Abgangsbefund

Nach Entfernung der Beläge an den veränderten Hautpartien konnte eine wesentliche Besserung nicht erreicht werden.

5. Schäferhund, Hündin, 10 Jahre

Anamnese

Vor sechs Monaten wurden bereits Veränderungen am Nasenrücken und an beiden Lefzen bemerkt, seit einigen Wochen außerdem noch Haarausfall am ganzen Körper. Anhaltspunkte für eine gezielte Allergentestung fehlten.

Diagnose

Nasenrücken- und Lefzen-Dermatitis, Alopezie, Exsikkose der Haut, Juckreiz.

Therapie

Aureomycin- und Supracillin-Salbe, Lotagen und Peru-Lenicet-Salbe wurden lokal, Perlacar und Crescovit parenteral verabreicht. Die Hämolysat-Injektionen zur Gegensensibilisierung wurden in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 fünfmal jeden 2. Tag vorgenommen. Im Differentialblutbild konnte eine Erhöhung der eosinophilen Leukozyten von 9,5 % festgestellt werden. Zu einer Verringerung der Eosinophilenzahl kam es erst nach Versuchsabschluß (7,5 %). Der prozentuale Anteil vom Gamma-Globulin am Gesamteiweiß fiel von 36,87 über 31,12 auf 28,56 % nach Beendigung des Versuchs ab.

Abgangsbefund

Die Epithelisierung war weiter fortgeschritten. Der gesamte Körper wies jedoch noch spärliche Behaarung auf. Es bestand aber kein Haarausfall mehr.

6. Schäferhund, Rüde, 4 Jahre

Anamnese

Seit 3 Wochen konnte hochgradiger Juckreiz, der am Nasenrücken besonders stark ausgeprägt war, beobachtet werden. Hier bildete sich eine nässende Stelle, die sich, mit Aureomycin-Salbe vorbehandelt, in einigen Tagen etwa um die Hälfte vergrößerte. Als Schlafstelle dienten dem Hund Baumwoll- und Wollfaserdecken.

Diagnose

Eczema madidans am Nasenrücken, Juckreiz.

Für die Intrakutantests wurden die Allergenextrakte

Kunstfaser	(H)	Wolle	(H)	Kamelhaar	(H)
Pferdefleisch	(H)	Baumwolle	(B+H)		
Wolle	(B)	Schafwolle	(B)		

verwendet.

Ergebnis

Datum	Extrakte		Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
7.11.69	Kunstfaser	(H)	++	11	2/5
	Pferdefleisch	(H)	±	6	2/0
	Wolle	(B)	+	8	2/4
	Baumwolle	(B)	±	8	2/0
	Schafwolle	(B)	-	6	-
	Kamelhaar	(H)	-	7	-
	Wolle	(H)	++	10	2/5
	Baumwolle	(H)	±	7	2/0
18.11.69	Kunstfaser	(H)	+	9	1/4
	Wolle	(B)	+	8	1/4
	Wolle	(H)	+	8	1/4
	Baumwolle	(B)	-	6	-
	Baumwolle	(H)	-	7	-

Therapie

Lokale Anwendung fanden Aureomycin-Salbe und Lotagen, parenterale Crescovit und Perlacar. Das Hämolysat wurde in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 fünfmal jeden 2. Tag injiziert. Auffällig war die hohe Zahl der eosinophilen Granulozyten; am Anfang der Behandlung 15 % und zum Schluß 9,5 %. Der prozentuale Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß sank von 28,92 auf 27,66 %.

Abgangsbefund

Die veränderte Hautstelle war abgetrocknet und zeigte bereits einen dünnen Epithelsaum.

7. Schäferhund, Rüde, 6 1/2 Jahre

Anamnese

Veränderungen an Haut und Haarkleid konnten seit ca. 1 Jahr bemerkt werden. Das Tier wurde bereits mehrmals vorbehandelt, ohne daß wesentliche Besserung eintrat. Während früher als Schlafstelle eine Kunststoffdecke diente, wurde seit acht Wochen jedoch eine Schafwollunterlage verwendet.

Diagnose

Eczema crustosum et madidans am Rücken, Alopezie, Pachydermie.

Zur Intrakutanprobe wurden die Allergenextrakte

Kunstfaser (H)
Baumwolle (B)
Baumwolle (H)
Schafwolle (B)
Wolle (H)

verwendet.

Ergebnis

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
2.12.69	Kunstfaser (H)	++	14	1/6
	Baumwolle (B)	-	7	-
	Schafwolle (B)	++	11	2/5
21.01.70	Baumwolle (B)	-	5	-
	Kunstfaser (H)	+	8	1/4
	Wolle (H)	-	5	-
	Kamelhaar (H)	-	6	-
	Schafwolle (B)	+	9	1/4

Therapie

Volon-A-Salbe und Schwefelliniment wurden lokal, Crescovit, Tonophosphan und Perlacar parenteral angewendet. Das Hämolysat wurde in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 fünfmal jeden 2. Tag injiziert. Nach einer fünfwöchigen Pause wurde die Behandlung in derselben Art fortgeführt. Das Differentialblutbild ließ eine erhöhte Eosinophilenzahl erkennen. Zu beginn des Versuchs konnten 18,5 %, am Ende 8,0 % errechnet werden. Der prozentuale Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß sank von 43,14 über 37,35 auf 30,99 % ab.

Abgangsbefund

Elastischere Haut, glänzendes Haarkleid und kräftige Haare konnten nach Behandlung festgestellt werden. Das Rückenekzem war abgetrocknet, Krustenbildung trat nicht auf. Die Oberfläche der veränderten Hautstelle war glatt, und vom Rand her konnte beginnende Epithelisierung beobachtet werden.

8. Pointer, Hündin, 10 Jahre

Ohne Krankheitserscheinungen.

Für die Intrakutanproben wurden die folgenden Allergenextrakte verwendet:

Pferdefleisch	(H+S)	Milch und Ei	(H)	Kamelhaar (H)
Gesamtpollen	(H)	Katzenfell	(B)	
Gräserpollen	(H)	Baumwolle	(B)	

Ergebnis

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
27.11.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	+++	16	3/6
	1 : 100 (S)	++	12	2/5
	1 : 1000 (S)	+	9	1/4
	1 : 10000 (S)	±	6	3/0

Fortsetzung des Ergebnisses

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
21.12.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	++	10	2/5
	1 : 100 (S)	+	8	1/4
	1 : 1000 (S)	±	6	3/0
	1 : 10000 (S)	-	5	-
22.01.70	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	±	7	3/0
	1 : 100 (S)	±	7	2/0
	1 : 1000 (S)	-	5	-
	1 : 10000 (S)	-	5	-
16.02.70	Gesamtpollen (H)	±	7	3/0
	Gräserpollen (H)	±	6	1/0
	Milch u. Ei (H)	±	7	1/0
	Katzenfell (B)	-	6	-
	Baumwolle (B)	-	5	-
	Kamelhaar (H)	-	5	-
	Pferdefleisch (H)	±	7	3/0

Gegensensibilisierung

Zwischen den Intrakutanproben erfolgten Behandlungen mit aktiviertem Hämolysat. Dieses wurde insgesamt fünfzehnmal in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 injiziert. Jeder Behandlungsabschnitt bestand aus 5 Injektionen in beiden Verdünnungen, die jeden 2. Tag erfolgten. Die Gegensensibilisierung wurde nach dreiwöchiger und anschließend nach zweiwöchiger Pause in der gleichen Weise vorgenommen. Die Differentialblutbilder ergaben während des ganzen Versuchs physiologische Werte, nämlich 1 - 2 % eosinophile Leukozyten. Der prozentuale Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß war größeren Schwankungen unterworfen. So wurden zu Anfang des Versuchs 19,40 %, später 31,52 % und bei Versuchsende ein Wert von 37,24 % ermittelt.

9. Bastard, Rüde, 6 Jahre

Ohne Krankheitserscheinungen.

Für die Intrakutanproben wurden die Allergenextrakte
Pferdefleisch (H+S) Fewa (H) Blütenpollen (H)
Procain-Penicillin(H) Gesamtpollen (H)
verwendet.

Ergebnis

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
27.11.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	++	14	2/5
	1 : 100 (S)	++	12	2/5
	1 : 1000 (S)	++	10	1/5
	1 : 10000 (S)	+	8	1/4
21.12.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	++	12	2/5
	1 : 100 (S)	++	10	1/5
	1 : 1000 (S)	±	8	-
	1 : 10000 (S)	-	7	-
22.01.70	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	+	10	1/4
	1 : 100 (S)	±	10	2/0
	1 : 1000 (S)	-	6	-
	1 : 10000 (S)	-	5	-
16.02.70	Procain-Penicillin			
	1 : 100 (H)	±	7	3/0
	Fewa (H)	±	5	3/0
	Pferdefleisch			
	1 : 1ßß (H)	±	7	0 4
	Gesamtpollem (H)	-	6	-
	Blütenpollen (H)	-	5	-

Gegensensibilisierung

Die Hämolysat-Injektionen erfolgten fünfmal jeden 2. Tag in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000. Nach dreiwöchiger Pause wurde sie in gleicher Weise weitergeführt, ebenfalls 5 mal jeden 2. Tag. Die Differentialblutbilder ließen während der gesamten Versuchsdauer physiologische Werte erkennen: 0,5 bis 3 % Eosinophile. Der prozentuale Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß stieg von 27,57 auf 29,05 %. Am Ende des Versuchs wurde ein Wert von 26,35 % gemessen.

10. Schäferhund, Hündin, 11 Jahre

Ohne Krankheitserscheinungen.

Die Intrakutanproben wurden mit Allergenextrakten aus Pferdefleisch (H+S) durchgeführt.

Ergebnis

Datum	Extrakte	Reaktion	maxim. Quaddelgröße in mm	Erythem- und Quaddelgröße (1,2,3,4,5,6)
27.11.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	++	13	2/5
	1 : 100 (S)	++	12	1/5
	1 : 1000 (S)	+	9	1/4
	1 : 10000 (S)	+	8	1/4
20.12.69	Pferdefleisch			
	1 : 100 (H)	+	10	1/4
	1 : 100 (S)	+	9	1/4
	1 : 1000 (S)	±	7	1/0
	1 : 10000 (S)	-	7	-

Gegensensibilisierung

Das aktivierte Hämolysat wurde jeweils fünfmal jeden 2. Tag in Verdünnungen von 1 : 100 und 1 : 1000 injiziert. Im Differentialblutbild konnten 2 - 3 % Eosinophile gezählt werden, was den in der Literatur angegebenen Werten entspricht. Der prozentuale Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß sank von 35,46 über 28,12 auf 27,20 % nach Beendigung des Versuchs ab.

Zusätzliche Untersuchungen zur quantitativen Gesamteiweiß- und Gamma-Globulinbestimmung

Bei 50 Hunden unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Rasse wurden Gesamteiweiß und Gamma-Globulin photometrisch bestimmt. Dazu wurden für die quantitative Gamma-Globulinbestimmung die Reagenzien der Firma Haury verwendet. Die Tiere waren jedoch nicht gesund, sondern litten unter anderem an Anämie, Spondylose, Diarrhoe. Hunde mit manifesten Infektionskrankheiten wurden nicht zu diesen Untersuchungen herangezogen. Von diesen Ergebnissen konnte folgender Mittelwert

für Gesamteiweiß	6,4 $\pm$ 0,67
und Gamma-Globulin	1,71 $\pm$ 0,41

errechnet werden. Daraus ergibt sich ein prozentualer Anteil von 26,52 % Gamma-Globulin am Gesamteiweiß.

D. DISKUSSION

1. Teil

Kontaktekzem beim Meerschweinchen

Die Versuchstechnik zur Sensibilisierung und zur darauffolgenden Testreaktion wurde von NIEBAUER übernommen (65). Er konnte in seinen Versuchen im Gegensatz zu anderen vergleichbaren Untersuchungen einen 100%igen Sensibilisierungserfolg verzeichnen. Außerdem wies er nach, daß bei Anwendung einer 0,9%igen DNCB-Lösung zur Erfolgsreaktion histologisch nachweisbare toxische Hautschädigungen nicht auftraten. So konnte auf die von STÜTTGEN (97) geforderte histologische Untersuchung der Haut verzichtet werden, nicht zuletzt, da auch FREY und WENK (22) als Schwellenwert für die primäre Dermatotoxität eine DNCB-Konzentration von 1 % angeben. Es kann also für die vorliegenden Untersuchungen vorausgesetzt werden, daß es sich auch hier bei den ausgelösten Testreaktionen um allergisch ekzematöse Hautveränderungen und nicht um toxische Schädigungen handelt.

Durch die prophylaktischen Gaben der zytoplasmatischen Präparate konnte eine Sensibilisierung mit der DNCB-Lösung, wie evtl. zu erwarten war, nicht verhindert werden. SAMBRAUS (73) konnte durch prophylaktische Vitorgangaben die Entwicklung der calciphylaktisch bedingten Sklerodermie bei Ratten unterbinden. Allerdings ist das Kontaktekzem nicht mit der komplexen Stoffwechselstörung Sklerodermie zu vergleichen, wo auch eine Beteiligung des Endokrinums angenommen werden muß. Vielmehr traten in der ersten, auf die Sensibilisierung folgenden Testreaktion bei den vorbehandelten Tieren heftigere Reaktionen auf. Im Gegensatz zu den nichtvorbehandelten Tieren, welche nur Rötung und Infiltration erkennen ließen, zeigte sich hier deutlich Knötchen- und Bläschenbildung. Der stärkere Reaktionsausfall der zytoplasmatisch vorbehandelten Tiere könnte auf eine verbesserte Abwehrreaktion zurückzuführen sein. Erosionen oder gar Nekrosen, wie sie von BRAUN (10) und STÜTTGEN (97) bei der Kontaktdermatitis des Menschen beobachtet werden konnten, traten bei allen Testreaktionen an den Meerschweinchen nicht auf. Diese initial heftigere Reaktion der vorbehandelten Tiere wirkte sich jedoch auf den gesamten Heilverlauf

der Krankheit nicht nachteilig aus. Im Gegenteil dazu zeigte sich, daß bei der nach 4 Wochen vorgenommenen Testreaktion 4 die allergischen Symptome deutlich abgeschwächt, wenn nicht aufgehoben waren. In den vorliegenden Untersuchungen kann die Ansicht THEURER's bestätigt werden, daß trotz "Erstverschlimmerung" der Heilverlauf nicht ungünstig beeinflußt wird (100). Bei den unbehandelten Gruppen dagegen konnte weiterhin hochgradige Rötung, Infiltration, Knötchen- und Bläschenbildung diagnostiziert werden. Jedoch auch innerhalb der vorbehandelten und gegensensibilisierten Gruppen bestanden deutlich Unterschiede. Die schwächere Reaktion der mit Dilution vorbehandelten Tiere wies auf eine Erhöhung der Reizschwelle für allergische Reaktionen hin. Die Tiere, denen Trockensubstanz allein oder zusätzlich Dilution verabreicht worden waren, zeigten in ihrer Ausprägung Reaktionen, die zwischen den mit Dilution behandelten und unbehandelten Tieren lagen. Als Grund dafür gibt THEURER (104) an, daß die Trockensubstanz an sich bei hyperergischer Reaktionslage kontraindiziert ist und infolge ihrer die Antikörperbildung fördernden Wirkung nur bei hyp- oder anergischen Patienten zur Anwendung kommen sollte. Während die Applikation der Vitorganpräparate bis jetzt fast ausschließlich parenteral erfolgte, konnte KRAFT (109) in Tierversuchen die Wirksamkeit der zytoplasmatischen Therapie durch enterale Verabreichung nachweisen. Dieser Befund konnte in den vorgelegten Untersuchungen an Meerschweinchen bestätigt werden. Die von HEUER (40) beschriebenen heftigen Darmreaktionen beim Hund nach oraler Dilutionapplikation traten beim Meerschweinchen nicht auf.

In der vorliegenden Arbeit kam nur der fötale Plazentaanteil zur Anwendung, dem nach THEURER eine antikörperhemmende Wirkung zukommt (100). Seine günstige Beeinflussung auf den Organismus hat unter anderen auch ULLRICH nachgewiesen (110, 111). Das schnellere Abklingen und die Heilung an den ekzematös veränderten Hautstellen dürfte bei den mit Trockensubstanz behandelten Tieren auf die Plazentawirkung zurückzuführen sein. Störungen des Allgemeinbefindens, wie von THEURER (101) gelegentlich beim Menschen beobachtet, zeigten die Meerschweinchen weder nach Applikation der zytoplasmatischen Präparate noch nach den Hämolysatinjektionen. Da die Dauer der einmal erworbenen Kontaktsensibilisierung nicht einheitlich beurteilt wird, sieht u. a. VELTMANN (112) eine Möglichkeit zur Änderung der allergischen Reaktionslage in der Desensibilisierung. Die desensibilisierende Wirkung der modifizierten Eigenblutbehandlung zusammen mit der zytoplasmatischen Therapie ergaben eine Abschwächung des Kontaktekzems. Im Hauptversuch sollte nun geklärt werden, ob allein durch die prophylaktischen

Gaben der Organextraktpräparate eine Beeinflussung auf das Kontaktekzem ausgeübt werden kann, ob durch Weiterbehandlung eine weitere Umstimmung des Organismus gelingt und ob bei nicht vorbehandelten Tieren durch die Gegensensibilisierung ein weiteres Zurückdrängen der allergischen Reaktionen möglich ist.

Im Unterschied zum vorigen Versuch wurden hier 8 Tiere mit Dilution Nr. 71 der Firma Vitorgan weiterbehandelt. Normalerweise führen mehrmalige Fremdeiweißinjektionen zur Sensibilisierung oder gar zum anaphylaktischen Schock, was auch bei der Zellulartherapie gelegentlich beschrieben wurde. Nach der Meinung THEURER's treten, selbst bei wiederholter Anwendung von Trockensubstanzpräparaten, keine lebensbedrohlichen Reaktionen auf, da der Eiweißgehalt der Präparate gering ist und der Organismus embryonales und jugendliches Eiweiß gut toleriert (104). Dilutionen können dagegen nach THEURER gefahrlos und über längere Zeit verabreicht werden. So konnten auch in der vorgelegten Arbeit nach sechzehnmaliger Applikation der Dilution Nr. 71 bei keinem Meerschweinchen irgendwelche Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet werden. Die Ergebnisse des Vorversuchs sind jedoch, obwohl eine Weiterbehandlung nicht erfolgte, für die entsprechenden Gruppen im Hauptversuch reproduzierbar.

Im Gegensatz zur Trockensubstanz ist nach THEURER die Dilution beim Menschen besonders zur Unterstützung der Abwehrfunktion und auch zur Prophylaxe geeignet. Dies konnte in den vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden. Die Ansicht THEURER's (107), daß durch makromolekulare Organsubstanzen eine Umstimmung nach mehreren Monaten, oft aber auch schon nach drei bis vier Wochen eintreten kann, bestätigte sich vor allem bei den mit Dilution vor- und weiterbehandelten und gegensensibilisierten Tieren, da diese Meerschweinchen eine abgeschwächte Ekzemreaktion bereits während des Versuchsablaufs aufzeigten.

Aus den vorliegenden Versuchsergebnissen kann geschlossen werden, daß bei vorbehandelten, weiterbehandelten und gegensensibilisierten Meerschweinchen abgeschwächte oder negative Reaktionen früher eintreten als bei den nur vorbehandelten und gegensensibilisierten. Auch THEURER (105) empfiehlt bei hyperergischer Reaktionslage eine wiederholte, über längere Zeit andauernde Behandlung mit zytoplasmatischen Präparaten. Er konnte bei Anwendung eines derartigen Verfahrens optimale Behandlungserfolge erzielen. In der vorliegenden Arbeit ließen die nur vorbehandelten, aber nicht gegensensibilisierten Tiere keine bessere Heilungstendenz erkennen als die

nur sensibilisierten Kontrolltiere. Daraus kann gefolgert werden, daß die prophylaktischen Vitorgan-Gaben allein keinerlei Wirkung zeigten. Damit wurde die Ansicht von THEURER bestätigt, daß exogen hervorgerufene Sensibilisierungen mit Vitorgan-Präparaten nicht desensibilisiert werden können (104).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Vorversuchs ergab sich ein unterschiedlicher Reaktionsausfall innerhalb der einzelnen Gruppen. Die Applikation von Dilution kombiniert mit Trockensubstanz wurde jedoch aufgegeben, da hierbei keine besseren Ergebnisse als nach alleiniger Anwendung vom Trockensubstanz erzielt werden konnten. Die mit Trockensubstanz vorbehandelten Meerschweinchen zeigten auch hier eine protrahiert eintretende Abschwächung des Erythems. Bessere Heiltendenz und ein schnelleres Abklingen des Erythems ließen besonders die mit Dilution per os behandelten Tiere erkennen gegenüber jenen, denen die Dilution subkutan verabreicht worden war. Dies spricht eindeutig für eine bessere Wirkung der Organpräparate nach peroraler Applikation. Es kann gegenwärtig für das Phänomen dieser unterschiedlichen Wirkung keine stichhaltige Erklärung gegeben werden; sondern es muß auf die Literatur verwiesen werden, wo z. B. auch KRAFT (49) aufführt, daß nach peroraler Verabreichung der zytoplasmatischen Präparate sehr gute Heilerfolge zu erzielen sind. Ein therapeutischer Effekt trat bei den weiblichen Tieren früher auf als bei den männlichen. Dieser ist nicht konkret zu erklären, da das Präparat sowohl aus Plazenten von weiblichen wie auch männlichen Föten besteht. Es ist aber anzunehmen, daß die Plazenta beim weiblichen Tier geschlechtsgebunden intensiver wirkt.

Die zytoplasmatische Therapie als Prophylaxe mit anschließender Gegensensibilisierung erwies sich als geeignet zur Behandlung des Kontaktekzems. Dabei war der Dilution bei peroraler Verabreichung der Vorzug zu geben. Die von THEURER (108) vorgeschlagene Gegensensibilisierung als Therapie bei exogen bedingten hyperergisch-allergischen Erkrankungen führte auch bei nicht vorbehandelten Tieren zu einer weitgehenden Desensibilisierung. THEURER (105) glaubt hierin den Ausdruck einer zurückgedrängten Bildung pathogener Antikörper sehen zu können.

Daß zu Beginn des Versuchs keine DNCB-Sensibilisierung bestanden hat, konnte dadurch nachgewiesen werden, daß bei der Kontrollgruppe eine Erfolgsreaktion nicht ausgelöst werden konnte. Durch Applikation von Azeton wurde in keinem Fall eine Sensibilisierung hervorgerufen. Die daraufhin

eingeleitete Sensibilisierung mit DNCB konnte durch die alleinige Injektion von Serum-Aktivator nicht rückgängig gemacht werden. Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß nicht das Adjuvans, sondern allein das Hämolysat eine Desensibilisierung herbeizuführen vermag. Da alle Tiere Antikörper gegen die DNCB-Lösung gebildet hatten, was man an der Erfolgsreaktion ablesen kann, genügte es, das Blut von nur einigen Meerschweinchen der einzelnen Gruppen den Tieren der betreffenden Gruppe als Hämolysat zur Gegensensibilisierung zu verabreichen. Obgleich STÜTTGEN (97) den Eosinophilen beim Kontaktekzem keine besondere Bedeutung zumißt, wurde versucht, aufgrund des Blutbildes den Krankheitsverlauf weiter zu beurteilen. Zu Beginn des Versuchs zeigten alle Meerschweinchen ein einheitliches physiologisches Differentialblutbild. Nach der Sensibilisierung trat eine deutliche Erhöhung der Lymphozytenzahl auf, während die Eosinophilenzahl unverändert blieb. Nach den Angaben von HEILMEYER (38) und KALLOS (44), die eine Eosinophilenerhöhung als Hinweis auf eine "Sensibilisierung" betrachten, wäre jetzt ein Anstieg derselben zu erwarten gewesen. Es wäre aber möglich, daß sich die Eosinophilen, die vom Blut ins Gewebe wandern, zum Zeitpunkt der Blutentnahme, 2 Stunden nach Auslösung der Testreaktion, vermehrt am Applikationsort befunden haben, wie dies STÜTTGEN (97) bei der Hautfenstertechnik beschreibt. Der Lymphozytenanstieg im peripheren Blut könnte nach SIEGENTHALER (90) als Ausdruck der Phase maximaler Antikörperproduktion gewertet werden. Die Lymphozyten können sich bei besonders großem Bedarf eruptionsartig vermehren. Die großen und kleinen Lymphozyten waren im Ausstrichpräparat zahlenmäßig gleich verteilt, während im normalen Blutbild der Anteil der kleinen überwog. Diese Provokation großer Lymphozyten dürfte durch die Allergenzuführung bedingt sein.

Nach dreimaliger Gegensensibilisierung war das lymphozytäre Blutbild wieder normalisiert, wobei die kleinen Lymphozyten vorherrschten. Daraus läßt sich eine Hemmung der allergenbedingten forcierten Antikörperbildung durch die desensibilisierende Wirkung der modifizierten Eigenbluttherapie ableiten. Die Anzahl der Eosinophilen hingegen stieg bei den mit Organextrakten vorbehandelten und gegensensibilisierten Tieren leicht an. Eine Erklärung hierfür bietet sich mit der biologischen Leukozytenkurve nach SCHILLING (78) an, die das regelmäßige Verhalten der Leukozyten bei krankhaften Prozessen aufzeigt. Dadurch wird ein Rückschluß auf den Verlauf einer Krankheit ermöglicht. In der dritten, der von SCHILLING (78) als eosinophile, lymphozytäre Heilphase bezeichneten, kann deshalb eine Erhöhung an Eosinophilen und Lymphozyten festgestellt werden. Der Eosinophilenanstieg der gegensen-

sibilisierten Tiere könnte deshalb in diese Phase eingeordnet werden. Die Erscheinung könnte auf die verbesserte Abwehrbereitschaft infolge Gegensensibilisierung zurückzuführen sein. Diese Zahlen lassen sich jedoch wegen der geringen Anzahl der angefertigten Differentialblutbilder nicht statistisch auswerten. Ein ähnliches, wenn auch nicht so deutliches Bild fand man bei den nicht vorbehandelten Tieren. Die nicht gegensensibilisierten Meerschweinchen zeigten noch 4 Wochen nach Sensibilisierung das gleiche Blutbild. Eine Normalisierung des Blutbildes ist als spezifische Wirkung der Gegensensibilisierung zu verstehen, nicht jedoch als allgemeiner Restitutionsprozeß. Diese Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen lassen die günstige Beeinflussung der makromolekularen Organpräparate und der Gegensensibilisierung auf die Gesamtreaktionslage des Organismus erkennen. Die nach Sensibilisierung beobachtete geringgradige Gamma-Globulin-Erhöhung könnte durch die vermehrte Antikörperbildung bedingt sein, da nach Gegensensibilisierung wieder der Ausgangswert erreicht wurde.

II. Teil

Serumversuch beim Meerschweinchen

Vor Versuchsbeginn wurden als Kontrolltest die Seren sämtlicher im Versuch verwendeten Meerschweinchen mittels Geldiffusion auf präzipitierende Antikörper gegen Pferdeserum untersucht, wobei kein positiver Reagent auftrat. Diese Untersuchung ließ von vornherein keinen positiven Ausfall erwarten, es schien jedoch unerläßlich, eine evtl. früher erfolgte Sensibilisierung auszuschließen. Die Auslösung der aktiven anaphylaktischen Systemreaktion erfolgte durch zweimalige i.p. Injektion von 1 ml Pferdeserum. Da eine Zeitdifferenz von der sensibilisierenden bis zur auslösenden Antigenverabreichung für die Antikörperbildung notwendig ist, wurde nach 10 Tagen, wie von MAYR (59) und STÜTTGEN (97) empfohlen, die Geldiffusion nach Ouchterlony durchgeführt, um bereits vorhandene zirkulierende Antikörper bei den Meerschweinchen nachweisen zu können. Es reagierten 6 Tiere stark positiv, eines deutlich positiv und 3 fraglich. Der Test wurde trotzdem nicht wiederholt, da nach MAYR's (59) Ansicht die Reaktion gleichbleiben oder gar verschwinden kann. Nach STEFFEN (93) ist es schwierig, eine Beziehung zwischen der Menge der aktiv gebildeten zirkulierenden Antikörper und dem Ausmaß der anaphylaktischen Reaktionsfähigkeit festzustellen. Er konnte

beim Meerschweinchen stets nur eine geringe Menge zirkulierender Antikörper nachweisen. Außerdem kann es seiner Meinung nach bei zu hoher Antigen- oder Antikörperkonzentration durch Bildung löslicher Komplexe zu einer Verschmierung oder zum Nichtauftreten bzw. zum Verschwinden bereits gebildeter Präzipitationslinien kommen.

Die bei Gruppe 1, ab der Hämolysatverdünnung 10^{-4}, aufgetretenen Rötungen an den Injektionsstellen können auf die 1%ige Phenol-Lösung, die dem Hämolysat beigegeben wurde, zurückzuführen sein. HERBERT (39) verwendete Phenol und Suspendierungsflüssigkeit zur Bestimmung der Nullreaktion beim Intrakutantest und sah ebenfalls Rötungen an der Einstichstelle, die er dem Phenol zuschrieb. Bei Gruppe 2 wurde das Hämolysat mit Serum-Aktivator versetzt, es kam zu keinerlei Hautreizungen. Diese Mischung entspricht der von THEURER verwendeten Injektionslösung zur modifizierten Eigenbluttherapie (102).

Am 30. Tag nach Sensibilisierung, dem Ende der von MAYR (59) angegebenen präanaphylaktischen Periode, wurde das Pferdeserum zum zweiten Mal injiziert. Diesmal traten die Unverträglichkeitserscheinungen, wenn überhaupt, schon 5 Minuten post injectionem auf, nicht erst nach 6 Stunden, in Form eines protrahierten Schocks, wie auch von STEFFEN (93) beschrieben. Der Reaktionseintritt verhielt sich also vorliegend zeitlich deutlich anders, als anhand der Literatur zu erwarten war. Als Ursache hierfür wäre eine vermehrte Antikörperbildung infolge der Hämolysatinjektionen zu erwägen. Nicht auszuschließen ist auch eine erhöhte Reaktionsbereitschaft, bedingt durch den mehrmaligen Stress, infolge der an den Tieren vorgenommenen Manipulationen. Bei Gruppe 1 waren die anaphylaktischen Reaktionen bei der Stammlösung mit nur 0,2 ml Hämolysat und 0,4 ml Phenol wesentlich ausgeprägter als bei Gruppe 2, deren Stammlösung 1,2 ml Hämolysat und 0,4 ml Serum-Aktivator enthielt. Das Ausmaß der anaphylaktischen Reaktionen kann nach STEFFEN (93) durch die quantitative Relation von Antigen- und Antikörpermenge, durch die Resorptionsgeschwindigkeit und Diffusionsfähigkeit des Antigens, wie auch durch den Sättigungsgrad der Gewebe mit Antikörpern beeinflußt werden. Eine beinahe völlige Desensibilisierung wurde demnach bei Gruppe 2 mit der modifizierten Eigenbluttherapie erreicht. Zu demselben Ergebnis kam KINDLER (46), der tierexperimentell im Anschluß an eine Sensibilisierung durch Anwendung der Gegensensibilisierung die Auslösung des anaphylaktischen Schocks nach intravenöser Gabe des sensibilisierenden Antigens verhindern oder zumindest die Auswirkungen beträchtlich verringern konnte. Die eigenen Untersuchungen lassen darauf

schließen, daß der Serum-Aktivator, der dem Hämolysat zusätzlich beigegeben war, für die Abschwächung der anaphylaktischen Reaktionen mit verantwortlich gewesen sein dürfte. Im Gegensatz dazu bewirkte ein Zusatz von Phenol zum Hämolysat ausgeprägte anaphylaktische Symptome. Allerdings sind wegen der unterschiedlichen Hämolysatvolumina die beiden Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

Die dem Serum-Aktivator beigegebene Kieselsäure besitzt nach THEURER (104) die Fähigkeit, körpereigene Proteine zu Vollantigenen zu komplettieren, während das Aluminiumhydroxyd als Spurenelement die Antikörperbildung beeinflussen kann. Daß dem Phenol, das nur zur Konservierung verwendet wird, solche Eigenschaften nicht zukommen, konnte durch die Untersuchungen nachgewiesen werden. Die Geldiffusion nach Gegensensibilisierung brachte keine positiven Ergebnisse und war bei vier Tieren fraglich. Für Gruppe 1 können wahrscheinlich die von MAYR (59) und STEFFEN (93) angegebenen Erklärungen in Anspruch genommen werden, während bei Gruppe 2 die nicht auftretenden Präzipitationen durch die Gegensensibilisierung bedingt sein können. Da die Reaktion bei Gruppe 1 mit uneingeschränkter Vehemenz verlief, zeigte sich, daß eine Desensibilisierung bei Verwendung von Phenol nicht möglich ist. Bei Gruppe 2 wurde die pathogene Antikörperbildung dagegen durch die Gegensensibilisierung eingedämmt. Die Antikörper, welche durch den in vitro umgewandelten Antikörper induziert wurden, sind aber im Serum nicht nachweisbar.

Nach Sensibilisierung zeigt sich auch hier wie in den vorhergehenden Versuchen ein Lymphozytenanstieg. Im Ausstrichpräparat wurden vorwiegend große Lymphozyten gefunden. Diese können sich aus den kleinen ruhenden Lymphozyten, je nach Bedarf, entwickeln und kehren nach der maximalen Antikörperphase wieder in ihre Ruheform zurück (93). Nach Gegensensibilisierung fanden sich vorwiegend kleine Lymphozyten und geringgradig vermehrt Eosinophile. Dabei wies der Eosinophilenanstieg wahrscheinlich auf die bereits eingetretene Heilphase hin. Die Eosinophilen vermögen Histamin und Antigen zu binden und bewirken damit eine Dämpfung der humoralen Folgeerscheinungen allergischer Prozesse.

III. Teil

Gegensensibilisierung bei Hunden

Dem Vorschlag von MILKE (64) folgend, wurde für den Intrakutantest die mediale Oberschenkelfläche gewählt. Die besonderen Vorteile dieser Körperstelle liegen in ihrer meist nur spärlichen Behaarung und relativ seltenen Verschmutzung. Außerdem ist es den Tieren kaum möglich, an dieser Stelle zu kratzen. Das Reinigen der Hautpartie erfolgte, so erforderlich, mit Wasser und Seife 24 Stunden vor der Injektion. Durch diese Maßnahme kann es zu Hautreizungen kommen, welche die eigentliche Reaktion verdecken. Auf die u. a. von CHRISTOPH (16) und BAKER (3) vorgeschlagene Desinfektion mit organischen Lösungsmitteln wurde verzichtet. Da LEWIS (57) zeigen konnte, daß bereits durch Reiben oder kräftiges Streicheln eine dreifache Hautreaktion - lokale Vasodilatation, roter Hof und lokales Ödem - hervorgerufen wird, wurde die mechanische Entfernung der Schmutzteilchen nur mit einem Wattebausch vorgenommen. Eine von MILKE (64) beschriebene Pustelbildung oder Rötung der Schenkelinnenfläche post injectionem konnte in keinem Fall beobachtet werden. Als Injektionsvolumen wurden stets 0,05 ml Allergenextrakt verwendet, da MILKE (64) bei Applikation von 0,1 ml Schmerzreaktionen während der Injektion und häufig ein Wiederaustreten der Flüssigkeit aus dem Stichkanal feststellen konnte. In den vorliegenden Untersuchungen wurden nur in seltenen Fällen, bevorzugt bei älteren Hunden mit herabgesetztem Hautturgor, entsprechende Beobachtungen gemacht. Die dünne Haut der Schenkelinnenfläche ermöglichte, wie von HAUCK (33) beschrieben, die Bildung einer deutlich abgesetzten Quaddel. Die Quaddelanfangsgröße mit einem Durchmesser von 5 bis 7 mm entsprach in etwa der von MILKE (64) ermittelten. In Anlehnung an SCHULZ (83), GRONEMEYER (29) und STÜTTGEN (97) wurde eine Vergrößerung der Ausgangsquaddel auf das Doppelte als eindeutig positive Reaktion gewertet. Die Ansicht GRONEMEYER's (29), daß bei mäßiger und schwacher Quaddelbildung eine starke Ausprägung des Erythems, insbesondere bei positiver Kontrollreaktion, als Ausdruck eines mechanischen Reizeffektes zu bewerten sei, konnte in den Untersuchungen nicht bestätigt werden. Beim Hund Nr. 4 konnten nur fragliche bzw. negative Reaktionen diagnostiziert werden. Der Grund dafür war entweder eine nicht allergische Entstehung des Ekzems oder die Tatsache, daß die entsprechenden Allergenextrakte nicht getestet worden waren, da die Anamnese nur auf Milch- oder Hausstaub-Allergie gestellt worden war. Der gewählte Quaddelabstand von 3 bis 4 cm war in allen Fällen ausreichend. Die Reaktion wurde in keinem Fall in ihrer Ausbreitung behindert.

In den vorliegenden Untersuchungen konnte die Auffassung von MILKE (64) bestätigt werden, daß die sogenannte Sofortreaktion in Form der Quaddel schon nach einigen Minuten auftritt, ihr Maximum jedoch erst nach 15 bis 20 Minuten erreicht. Die Rötungen traten meist erst nach 30 Minuten auf und blieben 3 bis 24 Stunden bestehen. Die Quaddeln waren in der Regel nach einer, spätestens aber nach zwei Stunden verschwunden. Die zeitliche Begrenzung der Frühreaktion wird von den meisten Autoren einheitlich angegeben. Dagegen liegen für die der Spätreaktion unterschiedliche Angaben vor. Während MIESCHER (61) als zeitliche Begrenzung der Spätreaktion 8 bis 12 bis 24 Stunden angibt, schreibt DOERR (18), daß die Reaktion nach 12 bis 18 Stunden eintritt, während MILKE (64) und SCHULZ (83) dafür 1 bis 48 Stunden angeben. Bei dem Hund Nr. 1 trat die Quaddelvergrößerung auf Schimmelpilzextrakte bereits nach 60 Minuten ein. SCHULZ (83) berichtet über ein ähnliches Ergebnis bei Stuten. KÄMMERER (45) meint, daß die Schimmelpilze nicht nur allergisierend, sondern auch pathogen wirken können. MAYR (59) schreibt einigen Aspergillusarten als Erregern von Systemmykosen eine wesentliche Bedeutung zu. Bei Nr. 1 dürfte es sich trotzdem nur um durch Verunreinigung bedingte Sekundärerscheinungen gehandelt haben. KÄMMERER (45) und STÜTTGEN (97) werten das Auftreten von Pseudopodien als Kriterium einer stark positiven Reaktion. Auch bei maximaler Quaddelvergrößerung konnte in den vorliegenden Untersuchungen an Hunden in der Regel nur eine schwache Ausbildung von Pseudopodien beobachtet werden.

Die Auswahl der Extrakte wurde aufgrund der Anamnese getroffen. Die zusätzlich getesteten Extrakte dienten zur Abklärung der Frage, inwieweit es sich um eine unspezifische hyperergische Reaktionslage des Organismus oder um eine spezifische Sensibilisierung handelte. Zwischen den Extrakten der einzelnen Hersteller konnte nur beim Pferdefleisch-Allergenextrakt ein Unterschied in der Wirkung der Produkte der Firmen Meinicke und Südmedica festgestellt werden. Bei Verwendung des letztgenannten Präparates zeigte sich stets eine deutlich geringgradigere Quaddelbildung bei gleicher Konzentration.

Zur Durchführung der spezifischen Desensibilisierung muß das auslosende Allergen bekannt sein oder durch Intrakutantests ermittelt werden. Die Desensibilisierung ist nach STEFFEN (93) nicht ungefährlich und bei Schwangerschaft, Thyreotoxikosen, Leber- und Nierenerkrankungen kontraindiziert. Demgegenüber ist nach THEURER (104) die Gegensensibilisierung einfach und gefahrlos und hat den Vorteil, daß keine Intrakutanproben mehr vorgenom

men werden müssen und nur eine einmalige Blutentnahme zur Herstellung der Präparate erforderlich ist. Für Menschen mit stark ausgeprägter Allergie bzw. einer ausgeprägten allergisch-hypergischen Reaktionsbereitschaft empfiehlt THEURER (104) eine einschleichende Behandlung, beginnend mit einer Verdünnung von 10^{-12}. Eine initial zu hohe Dosierung würde nach seiner Meinung zu einer Beeinträchtigung des subjektiven Befindens bzw. zu einer Verstärkung der objektiven Krankheitserscheinungen führen. In der vorliegenden Untersuchung verstärkten sich weder die allergischen Erscheinungen, noch trat eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bei klinisch gesunden Hunden auf, obwohl das Hämolysat in wesentlich höherer Konzentration ($10^{-3}/10^{-2}$) als von THEURER empfohlen, appliziert wurde. Nach fünfmaliger Verabreichung der beiden Hämolysatverdünnungen wurde die Behandlung vorläufig unterbrochen, bzw. ganz beendet. Gegebenenfalls wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Unterbrechung je nach Reaktionslage erneut Hämolysatinjektionen verabreicht. Die ersten Anzeichen einer Desensibilisierung traten, wie auch von SCHWARZ (89) beschrieben, nach etwa 14 Tagen auf. Nach der Gegensensibilisierung verschwand in den vorliegenden Untersuchungen bei allen Tieren der Juckreiz, und weiter wurde außer bei Nr. 4 die über längere Zeit angewandte lokale und parenterale konventionelle Therapie positiv beeinflußt. Selbstverständlich muß die Heilung des Ekzems bei Nr. 4 durch weitere Behandlungskuren versucht werden. Auch KRAFT (50) konnte bei einem Pferd mit pustulöser Dermatitis die Unterstützung der konservativen Behandlung durch Gegensensibilisierung nachweisen. Hierbei zeigte sich bei sehr guter Heiltendenz bereits nach 14 Tagen eine eklatante Besserung. Die Hunde ließen nach Abschluß der Behandlung bereits einen dünnen Epithelsaum an den vormals veränderten Hautstellen und eine beginnende Behaarung erkennen. Die desensibilisierende Wirkung der Gegensensibilisierung konnte auch durch die später vorgenommenen Intrakutanproben bewiesen werden. WERNER (115) meint nun, daß die allergenspezifischen Hautproben unter anderem nach spezifischer Desensibilisierung negativ ausfallen können, während sie nach STÜTTGEN (97) nur vermindert ausgeprägt erscheinen. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die Ansicht von STÜTTGEN: Während z. B. Nr. 1 unbehandelt nach einer Pferdefleischextrakt-Applikation einen Quaddeldurchmesser von 16 mm aufwies, konnte nach 10maliger Verabreichung des Hämolysats bei dem gleichen Extrakt eine Quaddelgröße von 8 mm gemessen werden. Ähnlich lagen die Ergebnisse bei den anderen Hunden. Nach der Gegensensibilisierung waren die Quaddeln stets kleiner als zuvor. Nicht unwesentlich war dabei die Anzahl der Behandlungen, da nach den einzelnen Behandlungsperioden die Provokationsproben nicht mehr so signifikant ausfielen. So wur-

de z.B. bei Nr. 8 die Quaddelgröße von anfangs 16 mm nach 5maliger Behandlung auf 10 mm und nach weiteren 10 Behandlungen auf 7 mm verringert. Vergleichbare Verhältnisse fanden sich bei den anderen Hunden. Diese vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen auf eine eingetretene Desensibilisierung schließen.

Die Versuche von SAMBRAUS (73) zur Gegensensibilisierung bei calciphylaktisch bedingter Sklerodermie an Ratten führten dagegen zu keinem positiven Ergebnis. Wahrscheinlich werden bei dieser Krankheit keine Antikörper gebildet. In den Untersuchungen waren ein schwächerer Ausfall der Intrakutanproben, beginnende Heilung und eine positive Beeinflussung der konservativen Therapie zu verzeichnen. In Übereinstimmung mit THEURER (103) zeigte sich somit, daß Reaktionsvorgänge gegen die Antikörperbildung ausgelöst werden können. Seiner Meinung nach kann dies mit den krankheitsspezifischen Faktoren, die sich im Patientenblut befinden, erreicht werden. Von allen Hunden wurden während der laufenden Untersuchungen mehrere Blutausstriche angefertigt, da einer einmaligen Eosinophilenbestimmung zu wenig Beweiskraft zukommt. In allen Fällen, bei denen vor Versuchsbeginn eine deutliche Eosinophilie bestand, verringerte sich die Eosinophilenzahl im Laufe der Behandlung bis auf Werte, die nur geringgradig über der Norm lagen. Damit konnte auch bestätigt werden, daß, wie THEURER (103) berichtet, durch die Gegensensibilisierung eine Normalisierung der Reaktionslage des Organismus herbeigeführt werden kann. Während der gesamten Behandlungsdauer lagen die Lymphozytenwerte im physiologischen Bereich.

Als Vergleichswerte für den in den Untersuchungen ermittelten prozentualen Anteil von Gamma-Globulin am Gesamteiweiß sind in der Literatur nur Angaben an elektrophoretischer Trennung angegeben. Deshalb wurde versucht, an 50 Hunden unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Rasse "Normalwerte" für - mit den Reagenzien der Firma Haury bestimmtes - Gesamteiweiß und Gamma-Globulin festzusetzen. Diese Werte sind mit Vorbehalt zu beurteilen, da zum Teil keine gesunden Tiere zur Bestimmung herangezogen wurden. Jedoch wurden Tiere mit manifesten Infektionskrankheiten ausgeschlossen. Es konnte in allen Fällen ein gegenüber den in der Literatur angegebener, elektrophoretisch bestimmter, höherer prozentualer Anteil an Gamma-Globulin gefunden werden. Bei 8 Hunden verringerte sich nach der Behandlung der Gehalt an Gamma-Globulin, während er bei einem Tier konstant blieb und sich bei einem weiteren Tier erhöhte. Im letzteren Fall könnte eine latente Infektion vorgelegen haben. Abschließend kann somit gesagt werden, daß auch die Relation Gamma-Globulin zu Gesamtprotein durch Gegensensibilisierung deutlich positiv beeinflußt wird.

E. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Durch die modifizierte Eigenbluttherapie - die Gegensensibilisierung - wurde bei allen Tieren, mehr oder weniger deutlich, eine Abschwächung der allergischen Reaktionslage erzielt. Die Desensibilisierung war an den Meerschweinchen - sie waren experimentell sensibilisiert worden - besser zu erkennen als bei Hunden, die schon über längere Zeit allergische Erscheinungen aufgewiesen hatten. Unverträglichkeitsreaktionen nach Hämolysat-Injektionen (Verd. 1 : 100 und 1 : 1000) konnten während des gesamten Versuches nicht beobachtet werden. Die Behandlungstechnik ist unkompliziert und erspart die Allergentestung.

Im Vor- und Hauptversuch konnten alle Meerschweinchen sensibilisiert werden. Der Desensibilisierungserfolg war bei den vor-, weiterbehandelten und gegensensibilisierten Tieren nach peroraler Applikation der Dilution Nr. 71 am größten.

Die anaphylaktischen Reaktionen bei den mit Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen traten, wenn überhaupt, 5 Minuten post injectionem auf und verstärkten sich innerhalb einer Stunde. Im Gegensatz zu den gegensensibilisierten Tieren, die nur geringgradige anaphylaktische Symptome zeigten, konnten bei den nicht gegensensibilisierten heftige anaphylaktische Reaktionen - bei 2 Tieren mit tödlichem Ausgang - vermerkt werden.

Die Blutbilder wiesen nach experimenteller Sensibilisierung einen Lymphozytenanstieg auf, wobei vorwiegend große Lymphozyten gesehen werden konnten. Der Eosinophilenanstieg nach Gegensensibilisierung kann als Einleitung der Heilphase bewertet werden.

In Praxi wurde die Gegensensibilisierung als Therapie an 10 Hunden durchgeführt. Nach Gegensensibilisierung ergaben die vormals stark positiven Intrakutanproben einfach positive bis fragliche Reaktionen. Die desensibilisierende Wirkung der modifizierten Eigenbluttherapie konnte damit bestätigt werden. Nach den Hämolysat-Injektionen zeigten die Hunde, bei gleichzeitiger Allgemeinbehandlung, eine deutlich verbesserte Heilungsbereitschaft.

Die in einigen Fällen extrem erhöhten Eosinophilen- und Gamma-Globulinwerte näherten sich nach Gegensensibilisierung der Norm. Der vor der Behandlung bei fast allen Tieren bestehende Juckreiz kam vollständig zum Abklingen. Die Ansprechbarkeit auf die übliche Therapie wurde in allen Fällen durch die Gegensensibilisierung gegenüber einer vorläufigen Therapieresistenz wesentlich verbessert.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Das experimentelle DNCB-Kontaktekzem wurde im Vorversuch bei 11, im Hauptversuch bei 48 Meerschweinchen hervorgerufen. Zusammen mit den prophylaktischen Gaben der Vitorgan-Präparate Nr. 71 (fötaler Plazentaanteil) konnte durch die Gegensensibilisierung eine weitgehende Reaktionsabschwächung erzielt werden. Weibliche Tiere sprachen besser auf das Präparat an als männliche. Den günstigsten Einfluß zeigte die perorale Verabreichung der Dilution.

Die aktive Systemanaphylaxie wurde bei 10 männlichen Meerschweinchen durch eine zweimalige intraperitoneale Injektion von jeweils 1 ml Pferdeserum erzeugt. Nach Verabreichung von Hämolysat- und Phenolverdünnungen reagierten 5 Tiere mit Benommenheit und Anaphylaxie, während durch Gegensensibilisierung 5 weitere Tiere keine oder abgeschwächte Erscheinungen zeigten.

An 10 sensibilisierten Hunden, davon bei 7 mit hyperergisch-allergischer Reaktionslage, wurden Intrakutanproben mit Allergenextrakten der Firmen Meinicke, Bencard und Südmedica durchgeführt. Nach Gegensensibilisierung waren die vormals stark positiven Intrakutanproben nur mehr einfach positiv bis fraglich. Die erkrankten Hautpartien ließen nach Gegensensibilisierung und gleichzeitiger Allgemeinbehandlung eine deutliche Heilungstendenz mit beginnender Behaarung und Epithelisierung erkennen.

SUMMARY

An experimental DNCB-contact eczema has been produced in a pilot study on 11 guinea pigs and on 48 guinea pigs in the main trial. Countersensibilisation combined with the prophylactic application of the Vitorgan preparations no. 71 (fetal portions of the placenta) afforded a far reaching attenuation of the reactions. Female animals responded better to the preparation than males. Maximum effect could be shown when the dilution was orally applied.

Active systemic anaphylaxis was produced in 10 male guinea pigs by injecting two times one milliliter horse serum intraperitoneally. 5 animals showed drowsiness and anaphylactic reactions following the application of haemolysed own-blood and phenol dilutions. Another 5 animals revealed no signs or attenuated signs following countersensibilisation.

Intracutaneous tests were performed on 10 sensibilised dogs, 7 of which were in an hyperergic-allergic state, using allergens-containing-extracts supplied by companies like Meinicke, Bencard and Südmedica. Intracutaneous tests, which previously had been strongly positive, were only slightly positive or revealed questionable reactions following countersensibilisation. Diseased skin areas revealed a beginning regrowth of hair and onset of epithelialisation following countersensibilisation combined with general treatment.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ammann, K.: Die forensische Bedeutung der Infektionsschäden. Schweiz. Arch. für Tierheilkunde 96, (1954), 569

2. Arthus, M.: Comptes Rendus de la Société de Biol. Masson, Paris 55, (1903), 817

3. Baker, J. E.: Allergy Skin Testing in the Dog. J.A.V.M.A. 148, (1966), 1160

4. Begemann, H. und H. G. Harwerth: Praktische Hämatologie. Verl. G. Thieme, Stuttgart 1959

5 Begemann, H., H. Rastetter und U. Fink: Zur Klassifizierung der Lymphozyten. Med. Klin. 58, (1963), 706

6. Berdel, W.: zit. nach Theurer

7 Bizzozereo, E.: Sull' isopathogenesi delle reazioni allergiche cutanee di origine esterna. Dermatologica, Basel, 101, (1950), 129

8. Bloch, B. und A. Steiner-Wourlisch: Die willkürliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen und ihre Bedeutung für das Idiosynkrasieproblem. Arch. Dermat. u. Syph., Berlin, 152, (1926), 283

9 Bloch, B. und A. Steiner-Wourlisch: Die Sensibilisierung des Meerschweinchens gegen Primeln. Arch. Dermat. u. Syph., Berlin, 162, (1930), 349

10 Braun, W.: in M. Werner und V. Ruppert

11. Burnett: zit. nach Schermer

12. Burns, F.W.: Allergic Reactions in Dog. J.A.V.M.A. 83, (1933), 627

13. Charpy, J.: Le mecanisme physio-pathologique de l'eczéma. Masson, Paris 1954

14. Cohrs, P., R. Jaffé und H. Meessen: Pathologie der Laboriumstiere. Bd. 1, Verl. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958

15. Cort, J.H. und V. Fencl: Die Physiologie der Körperflüssigkeiten. Verl. G. Fischer, Jena 1958

16. Christoph, H.J.: Abriß der Klinik der Hundekrankheiten. Verl. G. Fischer, Jena 1960

17. Deinhardt, F.: Untersuchungen über die intrakutane Tuberkulinprobe zur Diagnose der Tuberkulose des Hundes. Tierärztl. Rundsch. 31, (1925), 277

18. Doerr, R.: Die Immunitätsforschung. Bd. 8, Verl. Springer, Berlin 1951

19. Elkeles, G.: mündliche Mitteilung

20. Esselier, A.F., H.R. Marti und H. Rosenmund: Eosinophilie und allergische Erscheinungen nach parenteraler Applikation von fetten Ölen. 1. Int. Allergiekongreß Zürich 1951. Verl. S. Karger, Basel 1952

21. Frey, J.R. und H. Geleick: Zur Frage der Beteiligung des cerebrospinalen Nervensystems in der Pathogenese des Kontaktekzems am Meerschweinchen. Dermatologica, Basel, 121, (1960), 40

22. Frey, J.R. und P. Wenk: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des Kontaktekzems. Dermatologica, Basel, 112, (1956), 265

23. Frey, J.E. und P. Wenk: Über die Funktion der regionären Lymphknoten bei der Entstehung des DNCB-Kontaktekzems am Meerschweinchen. Dermatologica, Basel, 116, (1958), 248

24. Fröhner, E.: in Witte

25. v. Furth, R., H. Schuit und W. Hijmans: Immunology 11, (1966), 29. Blackwell, Oxford

26. Graciansky, P., L. Israel und J. Cohen-Solal: Beitrag zum Studium des Einflusses des Zentralnervensystems auf das experimentelle DNCB-Ekzem des Meerschweinchens. Hautarzt 10, (1959), 294

27. Graciansky, P., L. Israel und J. Cohen-Solal: L'eczéma du cobaye au dinitrochlorbenzène. I. Méthode de sensibilisation. Sem. Hôp. Paris 36, (1960), 1451

28. Graul, E.H., W. Rüther und B. Steiner: zit. nach Theurer, Leitfaden 1964

29. Gronemeyer, W.: in M. Werner und V. Ruppert

30. Grundmann, E.: Zur Morphologie der Lymphozyten. Schweiz. Med. Wschr. 91, (1961), 1186

31. Haferkamp und Hertz: zit. nach Schwarz

32. Hansen, K.: Allergie. Verl. G. Thieme, Stuttgart 1957

33. Hauck, E.: Die Hautdicke des Hundes. Wien. Tierärztl. Mschr. 36, (1949), 670

34. Haxthausen, H.: Some problems concerning the pathogenesis of allergic eczemas, elucidated by experiments on sensitization with dinitrochlorbenzene. Acta dermat. venereol. 20, (1939), 257

35. Haxthausen, H.: The pathogenesis of allergic eczema elucidated by transplantation experiments on identical twins. Acta dermat. venereol. 23, (1942), 438

36. ders. The occurrence of humoral antibodies in allergic eczema investigated through parabiosis experiments on guinea pigs. Acta dermat. venereol. 24, (1943), 286

37. Hebel, R. und H.G. Liebich: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Zellen aus dem Ductus thoracicus des Hundes. Exp. Med. 151, (1969), 308

38. Heilmeyer, L.: Grundriß der Pathophysiologie des Blutes. Verl. G. Fischer, Stuttgart, 1968

39. Herbert, W.J.: Veterinary Immunology. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh 1970

40. Heuer: zit. nach Theurer, Tagungsbericht 1966

41. Hitzig, W.W.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Verl. Springer, Berlin 1963

42. Hölzl, H. und G. Laudahn: Therapie mit Mitochondrien. Ärztl. Wschr. 11. Jahrg. 29, (1956), 634

43. Howard: zit. nach Schermer

44. Kallós, P.: Fortschritte der Allergielehre. Verl. S. Karger, Basel 1966

45. Kämmerer, K.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. Verl. Bergmann, München 1956

46. Kindler: zit. nach Theurer, Tagungsbericht 1964

47. Kraft, H.: Labormethoden der Veterinärmedizin bei Haussäugetieren. Terra-Verlag, Konstanz 1962

48. ders. Diagnose und Therapie einiger "allergischer" Erkrankungen beim Hund. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 75, (1962), 92

49. ders. Behandlung endokriner Störungen beim Chinchilla. Tagungsbericht von der XV. Jahrestagung über die zytoplasmatische Therapie und die Methoden der Serum-Desensibilisierung. Stuttgart 1966

50. ders. zit. nach Theurer, Tagungsbericht 1969

51. Kral, F.: Zur Ätiologie von Hauterkrankungen von Hund und Katze. Die Kleintierpraxis 4, (1959), 49

52. Landsteiner, K. und M.W. Chase: Studies in the sensitization of animals with simple chemical compounds. VI. Experiments on the sensitazion of guinea pigs to poison ivy. J. Exper. Med. 69, (1939), 767

53. Landsteiner, K. und C.M. Chase: Skin sensitization induced by injection of conjugates. J. Exper. Med. 73, (1941), 431

54. Landsteiner, K. und J. Jakobs: Studies on sensitization of animals with simple chemical compounds. J. Exper. Med. 61, (1935), 625

55. Letterer, E.: Die allergisch-hyperergische Entzündung. Handbuch Allgemeine Pathologie. Entzündung und Immunität. Verl. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956

56. Lettré, H.: Über das Verhalten von Bestandteilen von Tumorzellen bei der Transplantation. Die Naturwissenschaften 1950, 325

57. Lewis, T.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Verl. S. Karger, Basel 1928

58. Licht, Liska, v. Mayersbach und Podrouzek: zit. nach Theurer, Tagungsbericht 1965

59. Mayr, A. und M. Rolle: Mikrobiologie und allgemeine Seuchenlehre. Verl. F. Enke, Stuttgart 1966

60. Marek, J. und J. Mócsy: Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere. Verl. G. Fischer, Jena 1960

61. Miescher, G.: Histologie der allergischen Reaktionen. 1. Int. Allergiekongreß, Zürich 1951. Verl. S. Karger, Basel 1952

62. ders. Zur Histologie der ekzematösen Hautreaktion. Dermatologica, Basel 104, (1952), 215

63. ders. Ekzem, Histopathologie, Morphologie, Nosologie. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Erg.-Werk II/1. Verl. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

64. Milke, K.J.: Allergie bei Tieren, Allergenextrakte im Hauttest bei Hund und Katze. Vet. Diss. 1968

65. Niebauer, G.: Nervensystem und allergisches Ekzem. Verl. Springer, Wien 1962

66. Niemand, P.: Praktikum der Hundeklinik. Verl. P. Parey, Berlin 1972

67. Nowacki, J. und T. Sobiech: Die Intradermalprobe bei der experimentellen Tuberkulose. Medyc. Vet. Warszawa 19, (1963), 570

68. Pirquet, Cl. v.: Die Serumkrankheit. Verl. Deuticke, Wien 1905

69. ders. Allergie. Münchn. Med. Wschr. 53, (1906), 1457

70. Pomeroy, B.S.: Allergy and Allergic Skin Reactions in the Dog. Cornell Vet. 24, (1934), 335

71. Richet, Ch. und P. Porier: Comptes Rendus de la Société de Biol., Paris, 54 (1902), 170

72. Rostenberg, A. Jr.: Studies on the eczematous sensitazion. I. The route by which the sensitation generalizes. J. Investigat. Dermat. 8, (1947), 345

73. Sambraus, H.H.: Untersuchungen über die Wirkung der Gegensensibilisierung und zytoplasmatischen Substanzen auf die calciphylaktisch bedingte Sklerodermie der Albinoratte. Vet. Diss. München 1965

74. Schaaf, F.: Probleme dermatologischer Grundlagenforschung. Verl. A. Hüthig, Heidelberg 1969

75. Schermer, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Verl. J.A. Barth, Leipzig 1954

76. Scherr, M.S.: Principles and Management of Allergy in Animals. J.A.V.M.A. 145, (1964), 798

77. Scheunert, A. und A. Trautmann: Lehrbuch der Veterinärphysiologie. Verl. P. Parey, Berlin, Hamburg 1965

78. Schilling, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Verl. G. Fischer, Jena 1943

79. Schliesser, Th. und H. Buschmann: Über einen Fall von Serumkrankheit beim Schwein. Tierärztl. Umschau 6, (1968), 271

80. Schlossarek, U.: zit. nach Theurer, Tagungsbericht 1969

81. Schnitzer, A.: Untersuchungen über den Ausbreitungsmechanismus der ekzematösen Sensibilisierung. Dermatologica, Basel 83, (1941), 70

82. ders. Beitrag zur Frage des Mechanismus der Sensibilisierung. Dermatologica, Basel 85, (1942), 339

83. Scholz, G.: Allergische Reaktionen bei Zestoden befallenen Hunden. Vet. Diss. Berlin 1936

84. Schulz, V.: Allergie bei Tieren, Allergenextrakte im Intrakutantest bei Pferd und Rind. Vet. Diss. München 1969

85. Schulze, W.: Zum Mechanismus der epikutanen Sensibilisierung. Allergie und Asthma 3, (1957), 299

86. Schut: in Niemand

87. Schwarz, P.: Die zytoplasmatische Therapie. Zeitschr. für Allgemeinmedizin. Der Landarzt 40, (1964), 746

88. ders. Über die Modifikation der Eigenblutbehandlung nach Theurer. Sonderdruck. Der Landarzt 44, (1968), 769

89. Schwarz, P.: Über die Modifikation der Eigenblutbehandlung nach Theurer: Die Behandlung mit Antikörperfragmenten (immunologisches Enhancement). Zeitschr. für Allgemeinmedizin. Der Landarzt 47, (1971), 1576

90. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. Verl. G. Thieme, Stuttgart 1970

91. Spörri, H. und H. Stünzi: Pathophysiologie der Haustiere. Ver. P. Parey, Berlin, Hamburg 1969

92. Staehelin, B.: Allergie in psychosomatischer und soziologischer Sicht. Verl. G. Thieme, Stuttgart 1961

93. Steffen, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie sowie ihre klinische Anwendung. Verl. G. Thieme, Stuttgart 1968

94. Storck, H.: Zur Frage der Bedeutung des vegetativen Nervensystems im Moment der ekzematösen Sensibilisierung. Int. Arch. Allergy 1, Suppl. 1, 25, (1950)

95. ders. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der ekzematösen Hautsensibilisierung. Dermatologica, Basel 100, (1950), 262

96. ders. Über das experimentelle Ekzem. Schweiz. Med. Wschr. 90, (1960), 121

97. Stüttgen, G. und H. Ippen: Allergie und Haut. Bd. 5. Verl. J.A. Barth, Leipzig 1969

98. Theurer, K.: Tagungsbericht von der X. Jahrestagung über die zytoplasmatische Therapie und die Methoden der Serum-Desensibilisierung.

99. Theurer, K.: Tagungsbericht von der XI. Jahrestagung über die zytoplasmatische Therapie und die Methoden der Serum-Desensibilisierung. Stuttgart 1965

100. ders. Tagungsbericht von der XII. Jahrestagung über die zytoplasmatische Therapie und die Methoden der Serum-Desensibilisierung. Stuttgart 1966

101. ders. Tagungsbericht von der XV. Jahrestagung über die zytoplasmatische Therapie und die Methoden der Serum-Desensibilisierung. Stuttgart 1969

102. ders. Kombinierte Anwendung von Autonosoden und bzw. oder Autovaccinen mit modifizierter Eigenblutbehandlung (Gegensensibilisierung mit Zusatz von "Revitorgan-Serum-Aktivator"). Medizin heute 7/8, (1965), 248

103. ders. Spezifische Desensibilisierung mit modifizierter Eigenblutbehandlung. Medizin heute 8, (1964), 247

104. ders. Die zytoplasmatische Therapie. Leitfaden 1964

105. ders. Grundlagen zur zytoplasmatischen Therapie und praktische Gesichtspunkte für die Anwendung. Ärztl. Praxis 35, (1959), 1120

106. ders. Medikamentöse Umstimmungstherapie durch hochmolekulare Organextrakte. Physikalische Medizin und Rehabilitation 7, (1967)

107. Theurer, K.:	Die zytoplasmatische Therapie - eine gezielte Regenerationstherapie. Zeitschr. für ärztl. Fortbildung. Beilage 1, (1969)
108. ders.	Modifikationen der Eigenblutbehandlung und die Behandlung mit verdünnten Organantigenen zur spezifischen Desensibilisierung. Sonderdruck aus dem Kongreßband des 5. Europäischen Allergiekongresses
109. ders.	Biologische Immunsuppression und molekulare Regeneration durch zytoplasmatische Therapie. Zeitschr. für Allgemeinmedizin. Der Landarzt 48, (1972), 234
110. Ullrich, K.:	Zellulartherapie in der Tierheilkunde. Therapiewoche 7, (1957), 515
111. ders.	zit. nach Theurer, Tagungsbericht 1966
112. Veltmann, G.:	Die Bedeutung von Sensibilisation und Desensibilisation für die gutachtliche Beurteilung. Berufsdermatosen 5, (1965), 265
113. Wagener, K.:	in Hansen, K.
114. Walthard, B.:	Über die experimentelle Erzeugung des Primelekzems beim Tier. Arch. Dermat. Syph., Berlin 156, (1928), 173
115. Werner, M. und V. Ruppert:	Praktische Allergie-Diagnostik, Methoden des direkten Allergennachweises. Verl. G. Thieme, Stuttgart 1968
116. Wirth, D.:	Lexikon der Therapie und Prophylaxe für Tierärzte. Verl. Urban und Schwarzenberg, München 1956

117. Wirth, D. und K. Diernhofer: Lehrbuch der inneren Krankheiten der Haustiere. Verl. F. Enke, Stuttgart 1950

118. Witte, J.: Die Haftpflicht bei der Vornahme subkutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektion. Arch. f. wissenschaftl. und prakt. Tierheilkunde 59, (1929), 350

119. Wittich, F.W.: Spondaneous Allergy (Atopy) in the Lower Animal. Seasonal Hay Fever (Fall Type) in a Dog. J. Allergy 12, (1941), 247

120. ders. Allergic Disease in Animals, Progress in Allergy 2, (1949), 58. Verl. S. Karger, Basel, New York

121. Zeller, R.: Über die Haftpflicht des Tierarztes bei Injektionen. Prakt. Tierarzt 39, (1958), 10

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. K. ULLRICH bin ich zu besonderem Dank für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik verpflichtet.

Herrn Professor Dr. H. KRAFT möchte ich für das mir gestellte Thema und die jederzeit gewährte verständnisvolle Unterstützung herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 28. Januar 1943 wurde ich, Eva-Maria Schaupp, als Kind des Verwaltungsinspektors Andreas Schaupp und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Gaschler, in Türkheim geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Türkheim trat ich 1956 in das Deutsche Gymnasium in Marktoberdorf ein, wo ich im Juni 1964 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1964 begann ich mein Tiermedizin-Studium an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Frühjahr 1966 bestand ich die tierärztliche Vorprüfung und am 24. Juni 1969 die tierärztliche Prüfung. Meine Bestallung als Tierärztin erhielt ich am 5. August 1969. Seit Sommer 1970 bin ich als Verwalterin der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Chirurgischen Tierklinik der Universität München beschäftigt. Im September 1970 heiratete ich Dr. Reinhart Hoppe.